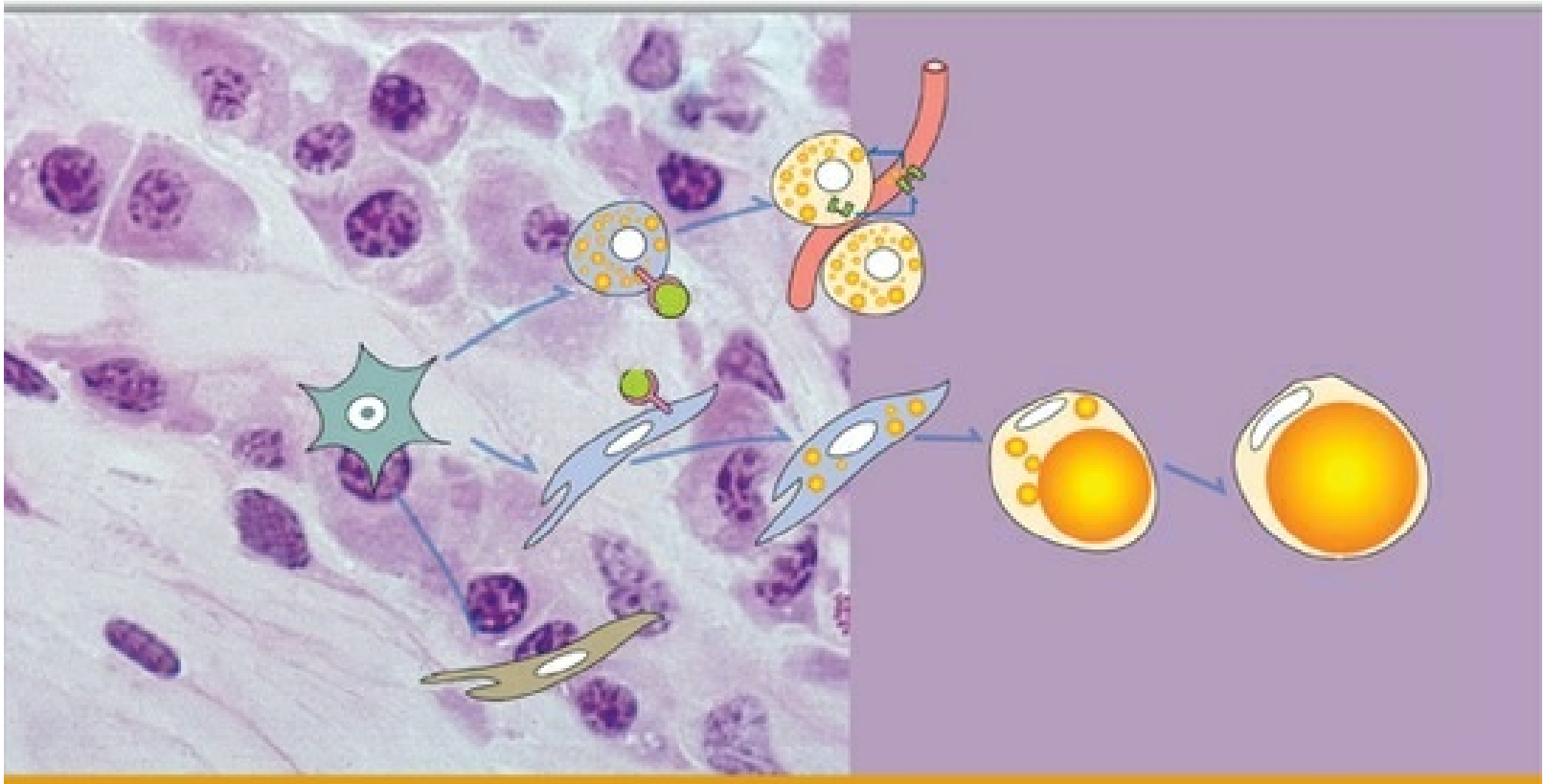
Student CONSULT

WWW.STUDENTCONSULT.COM.BR



Abraham L. Kierszenbaum • Laura L. Tres

HISTOLOGIA E BIOLOGIA CELULAR

Uma Introdução à Patologia

SAUNDERS
ELSEVIER

TRADUÇÃO DA 3ª EDIÇÃO

HISTOLOGIA E BIOLOGIA CELULAR

Uma Introdução à Patologia

3ª Edição

Abraham L. Kierszenbaum, M.D., Ph.D.

Professor and Chair, Department of Cell Biology and Anatomy, The Sophie Davis School of Biomedical Education, The City University of New York, New York, New York

Laura L. Tres, M.D., Ph.D.

Professor, Department of Cell Biology and Anatomy, The Sophie Davis School of Biomedical Education, The City University of New York, New York, New York

SAUNDERS

Table of Contents

Instruções para acesso on-line

Cover image

Title page

Copyright

REVISÃO CIENTÍFICA

TRADUÇÃO

DEDICATÓRIA

APRESENTAÇÃO

PARTE I: TECIDOS BÁSICOS E BIOLOGIA CELULAR INTEGRADA

- Capitolo 1: EPITÉLIO
- Capitolo 2: GLÂNDULAS EPITELIAIS
- Capitolo 3: SINALIZAÇÃO CELULAR
- Capitolo 4: TECIDO CONJUNTIVO
- Capitolo 5: OSTEOGÊNESE
- Capitolo 6: SANGUE E HEMATOPOESE
- Capitolo 7: TECIDO MUSCULAR
- Capitolo 8: TECIDO NERVOSO
- Capitolo 9: ÓRGÃOS SENSORIAIS: VISÃO E AUDIÇÃO

PARTE II: SISTEMAS DE ÓRGÃOS: PROTEÇÃO DO ORGANISMO

- Capitolo 10: SISTEMA LINFÁTICO-IMUNOLÓGICO
- Capitolo 11: SISTEMA TEGUMENTAR

PARTE III: SISTEMAS DE ÓRGÃOS: SISTEMAS DE CIRCULAÇÃO DO SANGUE

- Capitolo 12: SISTEMA CARDIOVASCULAR
- Capitolo 13: SISTEMA RESPIRATÓRIO

Capitolo 14: SISTEMA URINÁRIO
PARTE IV: SISTEMAS DE ÓRGÃOS: SISTEMA DIGESTÓRIO
Capitolo 15: PARTE ALTA DO SISTEMA DIGESTÓRIO
Capitolo 16: PARTE BAIXA DO SISTEMA DIGESTÓRIO
Capitolo 17: GLÂNDULAS DIGESTÓRIAS
PARTE V: SISTEMAS DE ÓRGÃOS: SISTEMA ENDÓCRINO
Capitolo 18: SISTEMA NEUROENDÓCRINO
Capitolo 19: SISTEMA ENDÓCRINO
PARTE VI: SISTEMAS DE ÓRGÃOS: SISTEMA GENITAL
Capitolo 20: ESPERMATOGÊNESE
Capitolo 21: TRANSPORTE E MATURAÇÃO DE ESPERMATOZOIDES
Capitolo 22: DESENVOLVIMENTO FOLICULAR E CICLO MENSTRUAL
Capitolo 23: FERTILIZAÇÃO, PLACENTAÇÃO E LACTAÇÃO
ÍNDICE

Copyright

© 2012 Elsevier Editora Ltda.

Tradução autorizada do idioma inglês da edição publicada por Saunders – um selo editorial Elsevier Inc.

Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998.

Nenhuma parte deste livro, sem autorização prévia por escrito da editora, poderá ser reproduzida ou transmitida sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.

ISBN: 978-85-352-4737-4

Copyright © 2012, 2007, 2002 by Saunders, an imprint of Mosby, Inc.

This edition of Histology and Cell Biology, 3rd edition by Abraham L. Kierszenbaum, Laura L. Tres is published by arrangement with Elsevier Inc.

ISBN: 978-0-323-07842-9

Capa

Folio Design

Editoração Eletrônica

Rosane Guedes

Elsevier Editora Ltda.

Conhecimento sem Fronteiras

Rua Sete de Setembro, n° 111 – 16° andar

20050-006 – Centro – Rio de Janeiro – RJ

Rua Quintana, n° 753 – 8° andar

04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP

Serviço de Atendimento ao Cliente

0800 026 53 40

sac@elsevier.com.br

Consulte também nosso catálogo completo, os últimos lançamentos e os serviços exclusivos no site www.elsevier.com.br

NOTA

Como as novas pesquisas e a experiência ampliam o nosso conhecimento, pode haver necessidade de alteração dos métodos de pesquisa, das práticas profissionais ou do tratamento médico. Tanto médicos quanto pesquisadores devem sempre basear-se em sua própria experiência e conhecimento para avaliar e empregar quaisquer informações, métodos,

substâncias ou experimentos descritos neste texto. Ao utilizar qualquer informação ou método, devem ser criteriosos com relação a sua própria segurança ou a segurança de outras pessoas, incluindo aquelas sobre as quais tenham responsabilidade profissional.

Com relação a qualquer fármaco ou produto farmacêutico especificado, aconselha-se o leitor a cercar-se da mais atual informação fornecida (i) a respeito dos procedimentos descritos, ou (ii) pelo fabricante de cada produto a ser administrado, de modo a certificar-se sobre a dose recomendada ou a fórmula, o método e a duração da administração, e as contraindicações. É responsabilidade do médico, com base em sua experiência pessoal e no conhecimento de seus pacientes, determinar as posologias e o melhor tratamento para cada paciente individualmente, e adotar todas as precauções de segurança apropriadas.

Para todos os efeitos legais, nem a Editora, nem autores, nem editores, nem tradutores, nem revisores ou colaboradores, assumem qualquer responsabilidade por qualquer efeito danoso e/ou malefício a pessoas ou propriedades envolvendo responsabilidade, negligência etc. de produtos, ou advindos de qualquer uso ou emprego de quaisquer métodos, produtos, instruções ou ideias contidos no material aqui publicado.

O Editor

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

K59h

Kierszenbaum, Abraham L.

Histologia e biologia celular : uma introdução à patologia / Abraham L. Kierszenbaum ; [tradução Caludia Coana ... et al]. – Rio de Janeiro : Elsevier, 2012.

704p. : il. ; 28 cm

Tradução de: Histology and cell biology : an introduction to pathology, 3nd

ISBN 978-85-352-4737-4

1. Histologia patológica. 2. Patologia celular. I. Título.

12-0351. CDD: 616.07

CDU: 616-091.8

18.01.12 19.01.12 032683

CÓPIA NÃO AUTORIZADA É CRIME
ABDR
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE DIREITOS REPROGRÁFICOS
RESPEITE O DIREITO AUTORAL

REVISÃO CIENTÍFICA

Alessandra Alves Thole (Caps. 1 a 12)

Doutora em Ciências (Fisiopatologia Clínica e Experimental) pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Professora Adjunta do Departamento de Histologia e Embriologia da UERJ

Mara Ibis Rodrigues Apfel (Caps. 13 a 23 e Índice)

Médica (Centro Universitário de Volta Redonda – UNIFOA)

Mestre em Histologia e Embriologia (Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro – ICB/UFRJ)

Doutora em Ciências (Centro de Ciências da Saúde da UFRJ)

Especialista em Educação Médica (Faculdades de Medicina de Petrópolis e Arthur de Sá Earp – FMP-FASE)

Professora Adjunta do Departamento de Histologia e Embriologia da UERJ

Professora Titular de Histologia e Biologia (FMP-FASE)

TRADUÇÃO

Adriana Paulino do Nascimento
Mestre em Morfologia pela UERJ
Doutora em Biologia Humana e Experimental pela UERJ
Claudia Coana
Bacharel em Letras/Tradução pelo Centro Universitário Ibero-Americano (UNIBERO), São Paulo
EZ2Translate Tecnologia e Serviços LTDA
Fabiana Mendes Conti
Médica Hemoterapeuta do Hospital Israelita Albert Einstein
Mestre em Clínica Médica/Hematologia pela UFRJ
Gabriella da Silva Mendes
Mestre em Microbiologia pela UFRJ
Doutora em Microbiologia pela UFRJ
Pós-doutoranda em Microbiologia (Virologia) pela UFRJ
Maria Inês Corrêa Nascimento
Bacharel em Letras (Tradução Bilíngue) pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC/RJ)
Thaís Porto Amadeu
Pós-Doutora do Laboratório de Hanseníase do Instituto Oswaldo Cruz (IOC – FIOCRUZ)

DEDICATÓRIA

Às nossas duas filhas, Adriana e Silvia, e Ryan, Trevor, Kyle, e Marielle, porque "o tempo se divide perpetuamente em inumeráveis futuros".[*]

À memória de nossos amados pais.

[*] *Jorge Luis Borges, "The Garden of Forking Paths".*

APRESENTAÇÃO

A 3ª edição de *Histologia e Biologia Celular: Uma Introdução à Patologia* contém novidades que reforçam a abordagem visual para o aprendizado da Histologia no contexto da Biologia Celular introduzido na 1ª e na 2ª edições. A abordagem integrada de Histologia e Biologia Celular pretende preparar os estudantes de Medicina para a visão moderna da Biologia Molecular e o aprendizado da Patologia e Medicina Clínica. A prática da Medicina muda gradualmente à medida que novos conhecimentos são adquiridos. Os futuros médicos podem encontrar neste livro a base para a educação continuada, por meio da integração das ciências básicas e clínicas, entendendo melhor os processos biológicos para a adequada assistência aos seus pacientes.

A abordagem visual apresentada neste livro surgiu a partir de muitos anos de experiência no ensino de Patologia, primeiramente, e de Biologia Celular e Histologia para estudantes de Medicina. Surgiu, também, em razão da carência de maior comunicação com os alunos e da necessidade de reforçar conceitos importantes a serem dominados em pouco tempo, devido às restrições crescentes deste tempo, resultantes de alterações no currículo básico na maioria das escolas médicas. O objetivo da abordagem visual é proporcionar aos alunos de Medicina um método integrado que leva ao melhor entendimento de alterações patológicas. Os conteúdos de Biologia Celular, embora incompletos, trazem as informações necessárias para a integração com a Histologia. Estudantes e residentes de Patologia podem achar este livro útil para rever conceitos básicos de Histologia e Biologia Celular. A Histologia e a Patologia são ciências orientadas visualmente, e os elementos visuais incluídos neste livro podem facilitar as oportunidades de interpretação úteis para a prática clínica.

Semelhante às edições anteriores, a 3ª edição é composta por seis partes. A Parte I integra a Histologia e a Biologia Celular no contexto dos tecidos básicos. O Capítulo 3, Sinalização Celular, é uma seção incomum em um livro de Histologia. Ela serve para unificar o conceito de que o estudo de tecidos e órgãos não pode ser separado da Fisiologia, Bioquímica e Biologia Molecular. Da parte II até a parte VI, o livro apresenta vários sistemas orgânicos, organizados em função de melhor integração. Os professores e estudantes podem achar útil essa organização na prática de ensino-aprendizagem. Na Parte VI, Sistemas de Órgãos: Sistema Genital, os títulos dos capítulos fogem da denominação tradicional para enfatizar funções importantes. Todas as informações são apresentadas de forma clara, concisa, que facilita a vida do aluno, usando gráficos e fotografias em cores, destinados ao estudo. Em alguns casos, os gráficos reforçam o texto conciso; em outros, acrescentam informações que enriquecem o texto. Vários quadros

presentes ao longo da seção, na maioria dos capítulos, apresentam aos alunos condições clínicas com base em conhecimentos moleculares novos ou em evolução. Cada capítulo termina com um mapa conceitual, uma nova seção que precede o resumo dos conceitos essenciais, introduzida na 2ª edição. Cada mapa conceitual orientado pela Histologia fornece uma nova visão integrada dos conceitos, dispostos de forma hierárquica em um fluxograma, que conduzem à integração e ao pensamento crítico. O mapa conceitual e o resumo dos conceitos essenciais destacam as questões relevantes para se lembrar, correlacionar e estender nos futuros cursos de educação médica. Os estudantes podem considerar a abordagem visual conveniente, combinada ao mapa conceitual e aos resumos dos conceitos essenciais, ao rever tópicos complexos e integrá-los na época dos exames finais. Os professores podem julgar o material útil para ministrar uma palestra usando a mesma sequência ou uma diferente na sua apresentação.

Há muitas pessoas para serem reconhecidas e agradecidas. Nossos agradecimentos aos nossos colegas, Edward W. Gresik e Wan-hua Amy Yu, e aos alunos da The Sophie Davis School of Biomedical Education, The City University of New York, e a muitos colegas de várias partes do mundo. Somos gratos por suas inúmeras sugestões, comentários e incentivos. Todos deram contribuições valiosas para tornar as explicações mais claras e consistentes. Agradecemos também aos editores e especialmente à equipe de produção da Elsevier, na Filadélfia e no escritório de St. Louis, por seu esforço magnífico para garantir que a terceira edição atenda ao mais alto padrão de publicação.

Abraham L. Kierszenbaum, Laura L. Tres

PARTE I
TECIDOS BÁSICOS E BIOLOGIA CELULAR INTEGRADA

1.

EPITÉLIO

Classificação geral dos epitélios

O epitélio é uma camada de células altamente coesas que cobre ou reveste as superfícies do corpo (p. ex., pele, intestino, ductos secretórios) e forma as unidades funcionais das glândulas secretórias (p. ex., **glândulas salivares, fígado**). A classificação e a nomenclatura tradicional dos diferentes tipos de epitélio são baseadas no **formato de cada célula e na sua arrumação em uma ou mais camadas** (Fig. 1-1). As principais características dos epitélios encontram-se listadas no **Quadro 1-A**.

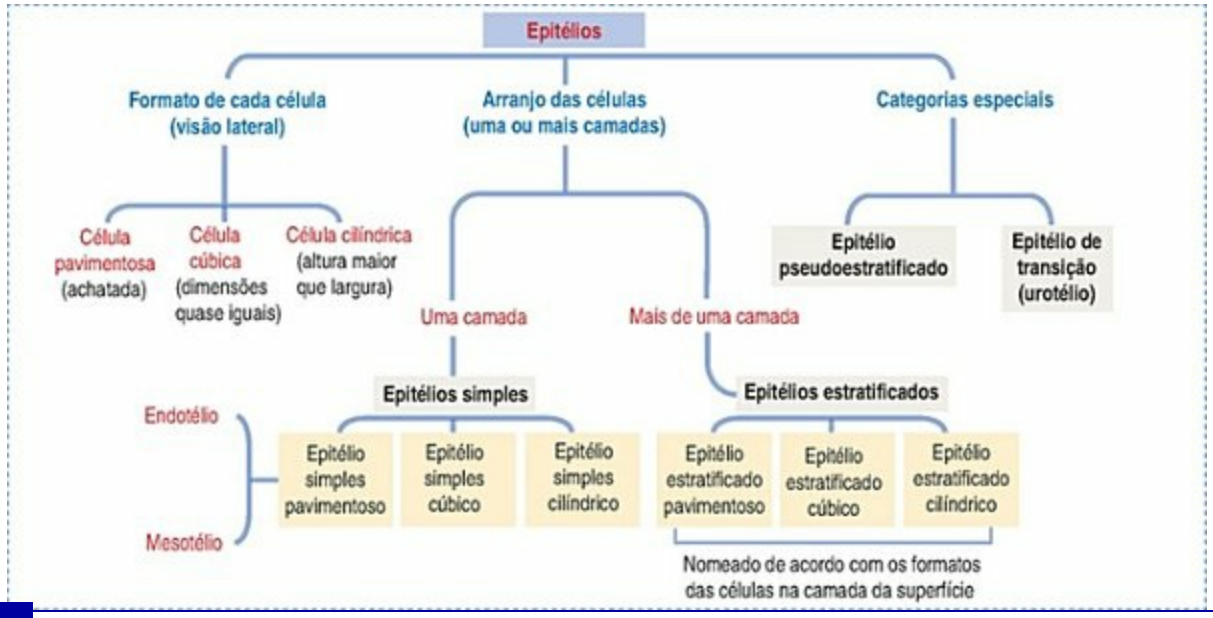


Figura 1-1 Mapeamento de conceitos: tipos de epitélio

Quadro 1-A Principais características dos epitélios

- Os epitélios são derivados do ectoderma, mesoderma e endoderma.
- Os epitélios cobrem e revestem todas as superfícies do corpo, exceto a cartilagem articular, o esmalte dos dentes e a superfície anterior da íris.
- As funções básicas dos epitélios são **proteção** (pele), **absorção** (intestinos grosso e delgado), **transporte de materiais** sobre a superfície (mediado pelos cílios), **secreção** (glândulas), **excreção** (túbulos renais), **troca gasosa** (alvéolos pulmonares) e **deslizamento entre as superfícies** (mesotélio).

- A maioria das células epiteliais se renova constantemente através da mitose.
- Os epitélios não possuem suprimento sanguíneo e linfático direto. Os nutrientes chegam por difusão.
- As células epiteliais praticamente não apresentam substâncias intercelulares livres (diferentemente do tecido conjuntivo).
- A natureza coesa de um epitélio é mantida por **moléculas de adesão celular** e **complexos juncionais**.
- Os epitélios ficam ancorados à **lâmina basal**. Esta e os componentes do tecido conjuntivo cooperam para formar a **membrana basal**.
- Os epitélios apresentam **polaridades** funcional e estrutural.

Os epitélios são classificados em:

1. **Epitélios simples** (Fig. 1-2), formados por somente uma camada de células e subdivididos em **simples pavimentoso**, **simples cúbico** e **simples cilíndrico** (ou **colunar**), de acordo com a altura e a largura das células. A denominação **endotélio** é utilizada para designar epitélio simples que reveste os vasos sanguíneos e linfáticos. O **mesotélio** é o epitélio simples que reveste todas as cavidades do corpo (peritônio, pericárdio e pleura).
2. Os **epitélios estratificados** (Fig. 1-3) são compostos por duas ou mais camadas de células. Os epitélios estratificados são subclassificados de acordo com o formato das células na camada superficial ou externa em **estratificado pavimentoso**, **estratificado cúbico** e **estratificado cilíndrico**. O estratificado pavimentoso é o epitélio mais frequentemente encontrado, podendo ser subdividido em tipos **moderadamente queratinizado** (também conhecido como não queratinizado) ou **altamente queratinizado**. As células da camada externa de um epitélio pavimentoso moderadamente queratinizado **podem exibir núcleos** (p. ex., esôfago e vagina). **Os núcleos estão ausentes nas células da camada externa do epitélio pavimentoso estratificado altamente queratinizado** (p. ex., epiderme da pele). As células basais alinhadas ao longo da lâmina basal são mitoticamente ativas e substituem as células em diferenciação das camadas superiores.
3. Duas categorias especiais são o **epitélio pseudoestratificado** e o **epitélio de transição** (Fig. 1-4). O epitélio pseudoestratificado consiste em células basais e cilíndricas que repousam sobre a lâmina basal. Entretanto, somente as células cilíndricas alcançam a superfície luminal. Devido ao fato de os núcleos das células basais e cilíndricas serem observados em níveis diferentes, existe a impressão de organização epitelial estratificada. Dentro dessa categoria encontram-se o **epitélio cilíndrico pseudoestratificado ciliado** da traqueia e o **epitélio cilíndrico pseudoestratificado com estereocílios** do epidídimo. O **epitélio de transição** das vias urinárias também é chamado de **urotélio**, que consiste em células basais e

cilíndricas na forma de cúpula. Uma característica importante desse epitélio é que sua altura varia de acordo com a distensão e contração do órgão (Cap. 14, Sistema Urinário).

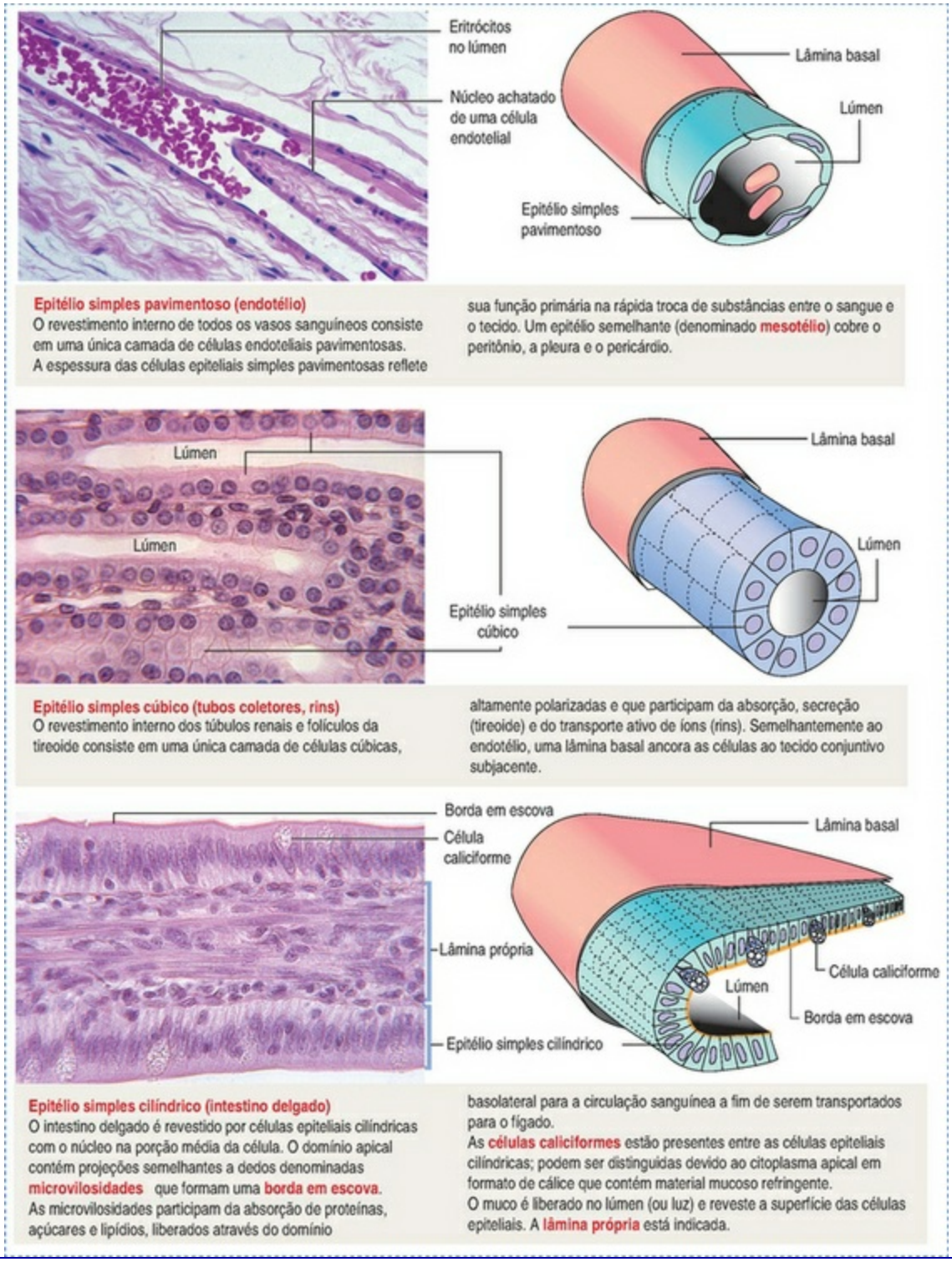


Figura 1-2 Epitélio simples

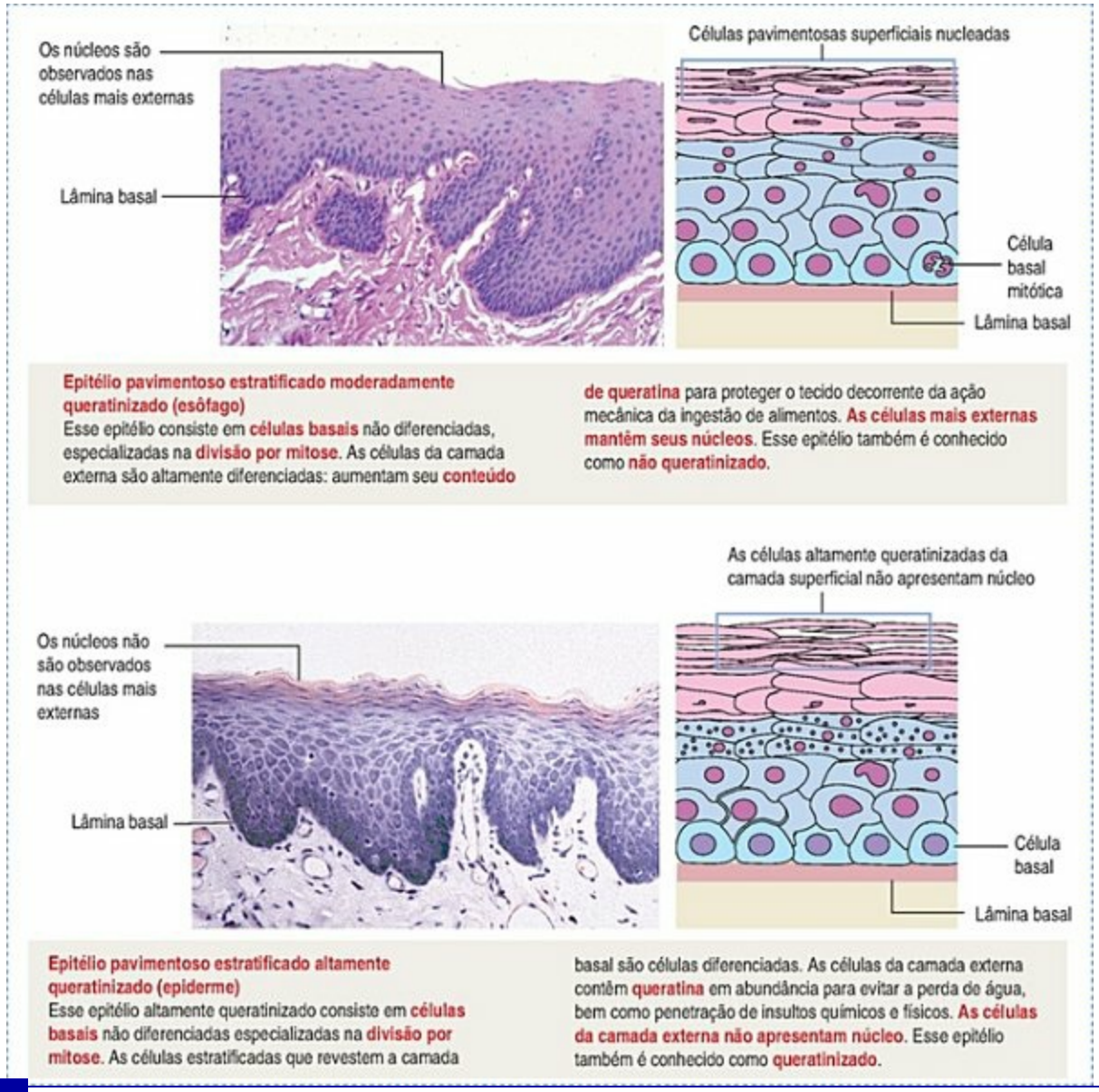


Figura 1-3 Epitélio estratificado

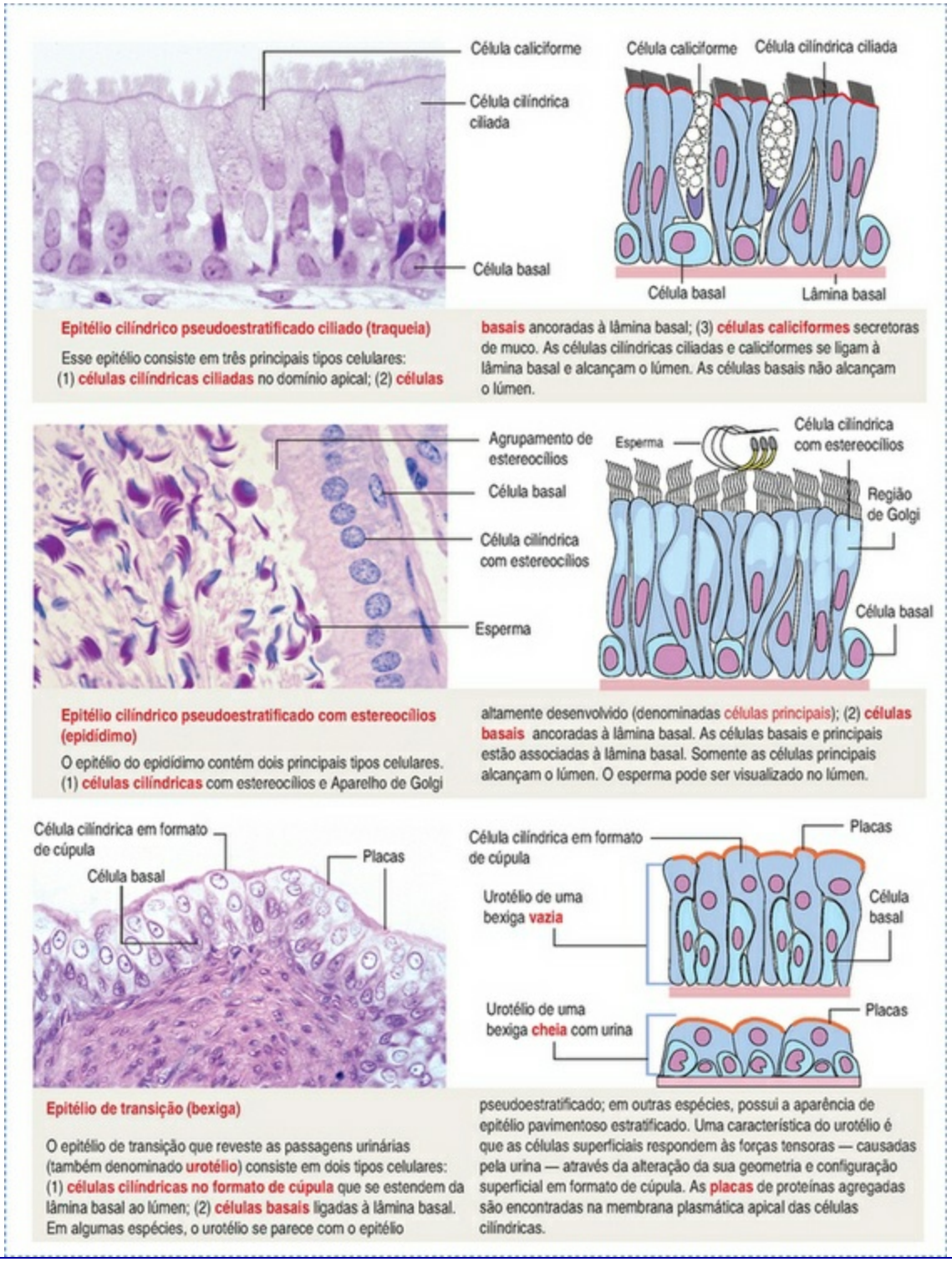


Figura 1-4 Epitélios pseudoestratificado e de transição

Um aspecto importante dos epitélios é a sua **polaridade**. A maioria das células epiteliais reveste superfícies e cavidades, apresentando três domínios (Fig. 1-5):

1. O **domínio apical** está exposto para o lúmen ou ambiente externo.
2. O **domínio lateral** está voltado para as células epiteliais vizinhas, ligando umas às outras através de moléculas de adesão celulares e complexos juncionais.
3. O **domínio basal** está associado à **lâmina basal** que separa o epitélio do tecido conjuntivo abaixo dela. O complexo lâmina basal-tecido conjuntivo é designado

membrana basal.

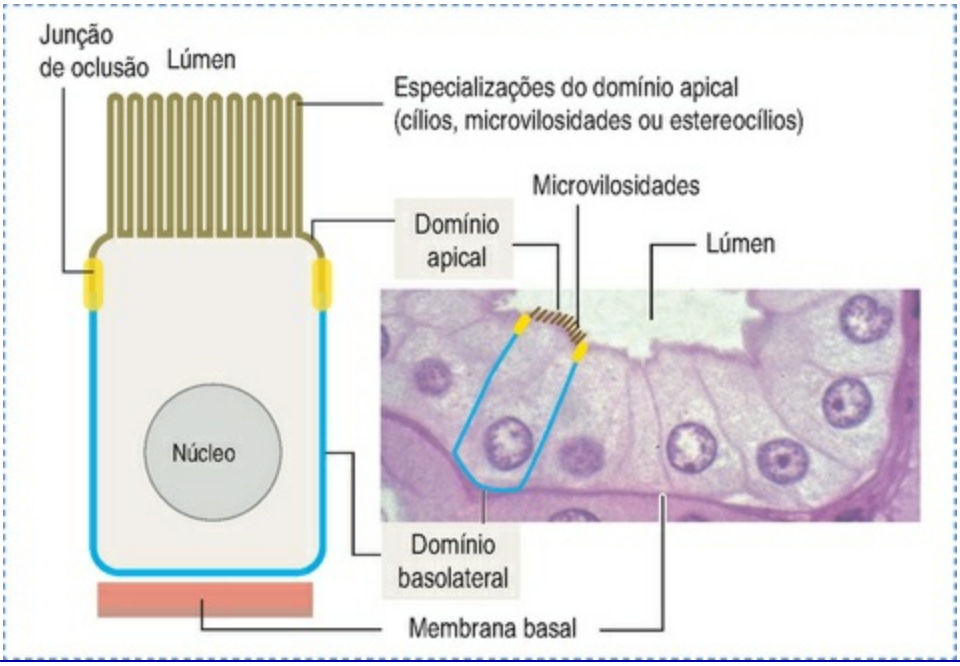


Figura 1-5 Domínios de uma célula epitelial polarizada

As células epiteliais são ligadas umas às outras por complexos juncionais e moléculas de adesão; são especializadas para o cumprimento de diversas funções importantes, como absorção e secreção, visando atuar como uma barreira para água e gases. Várias barreiras celulares e sua importância funcional são atualmente estudadas.

POLARIDADE DAS CÉLULAS EPITELIAIS

As células epiteliais apresentam dois principais domínios (Fig. 1-5):

1. Um **domínio apical**
2. Um **domínio basolateral**

Cada domínio é definido de acordo com suas características estruturais e funcionais. Por exemplo, o domínio apical possui estruturas importantes para a **proteção** da superfície epitelial (como os **cílios** no trato respiratório) ou para a **absorção** de substâncias (como as **microvilosidades** no epitélio intestinal).

Os **complexos juncionais** e as **moléculas de adesão celulares** estão presentes no domínio basolateral para ancorar as células epiteliais umas às outras e à membrana basal.

Diferenciações apicais

O **domínio apical** de algumas células epiteliais pode apresentar três tipos de

diferenciação:

1. **Cílios**
2. **Microvilosidades**
3. **Estereocílios**

Os **cílios** (Fig. 1-6) são projeções celulares **móveis**, originárias dos **corpúsculos basais** ancorados por **radículas** à porção apical do citoplasma. Um corpúsculo basal contém nove microtúbulos **em tríade** em um **arranjo helicoidal** sem componente microtubular central. Diferentemente, um cílio consiste em um arranjo denominado **axonema, constituído por um par central de microtúbulos envoltos por nove pares microtubulares arrumados de forma concêntrica. Essa organização é conhecida como arranjo microtubular 9 + 2.** O axonema também é um componente da cauda do espermatozoide ou **flagelo.**

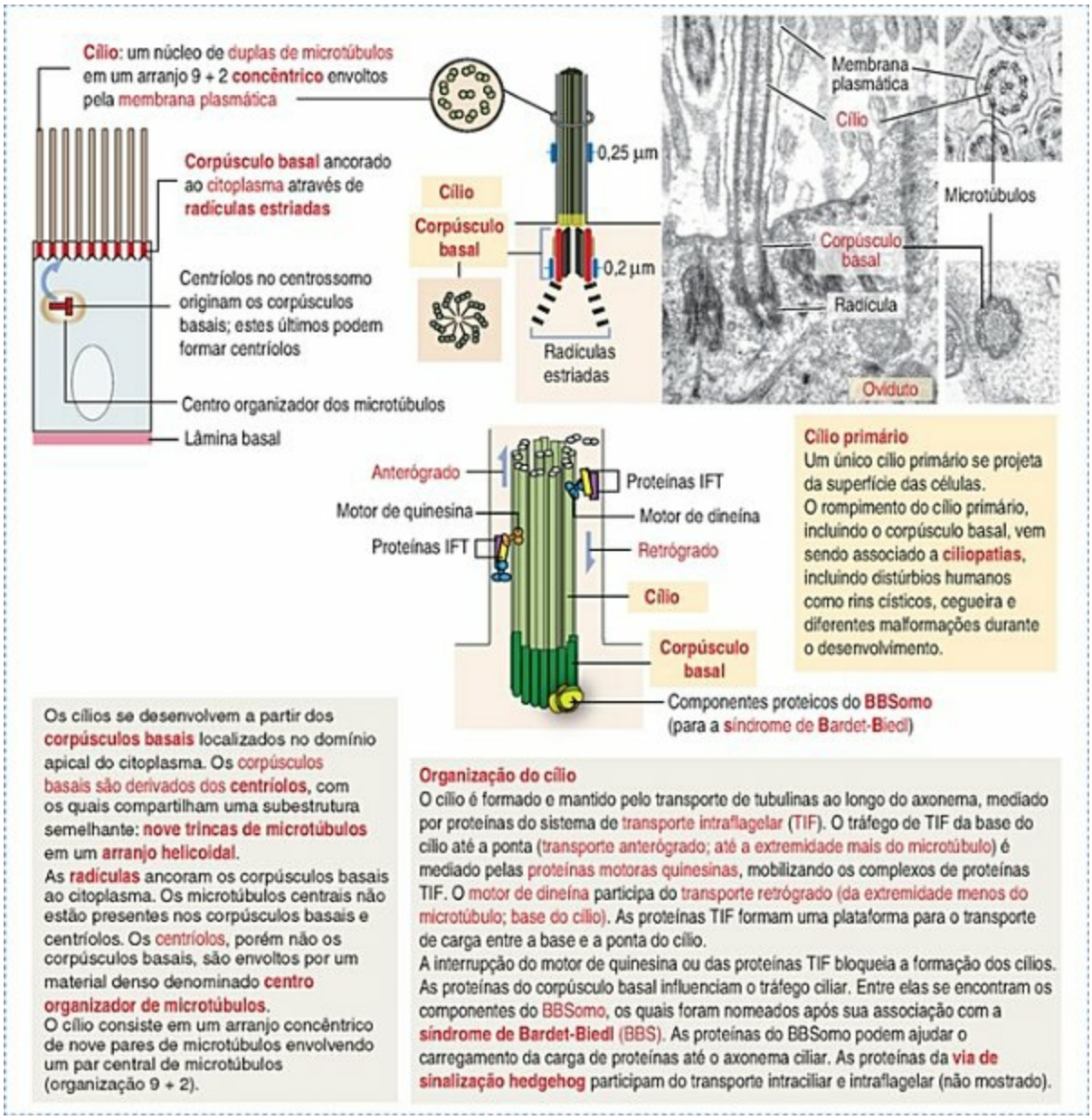


Figura 1-6 Especializações apicais das células epiteliais: cílios e cílio primário

A traqueia e a tuba uterina são revestidos por células epiteliais **ciliadas**. Nesses epitélios, a atividade ciliar é importante para a defesa local do sistema respiratório e para o transporte do óvulo fertilizado até a cavidade uterina.

Algumas células apresentam **cílio primário**. A importância do cílio primário emerge em distúrbios humanos recessivos raros conhecidos como **ciliopatias**, causadas por anormalidades estruturais ou funcionais dos cílios. A estrutura e a organização dos cílios primários encontram-se ilustrados na Figura 1-6. Os principais aspectos dos cílios primários consistem em: (1) são **imóveis**; (2) participam dos estágios iniciais do desenvolvimento embrionário, levando à organogênese; (3) apresentam componentes da via de sinalização de *hedgehog*, essenciais para o desenvolvimento inicial; (4) a posição do cílio primário, denominada **quinocílio**, da célula pilosa do órgão espiral (órgão de Corti) na orelha interna determina a polaridade correta do estereocílio que contém actina (Cap. 9, Órgãos Sensoriais: Visão e Audição).

As **microvilosidades** (Fig. 1-7) são projeções celulares, na forma de dedos, da superfície apical da célula epitelial que contêm um eixo de microfilamentos unidos por ligações cruzadas (polímeros formados por monômeros de actina G). Na porção citoplasmática final da microvilosidade, feixes de **actina** e outras proteínas se estendem para a **rede terminal**, uma rede filamentosa de proteínas do citoesqueleto que corre paralela ao domínio apical da célula epitelial.

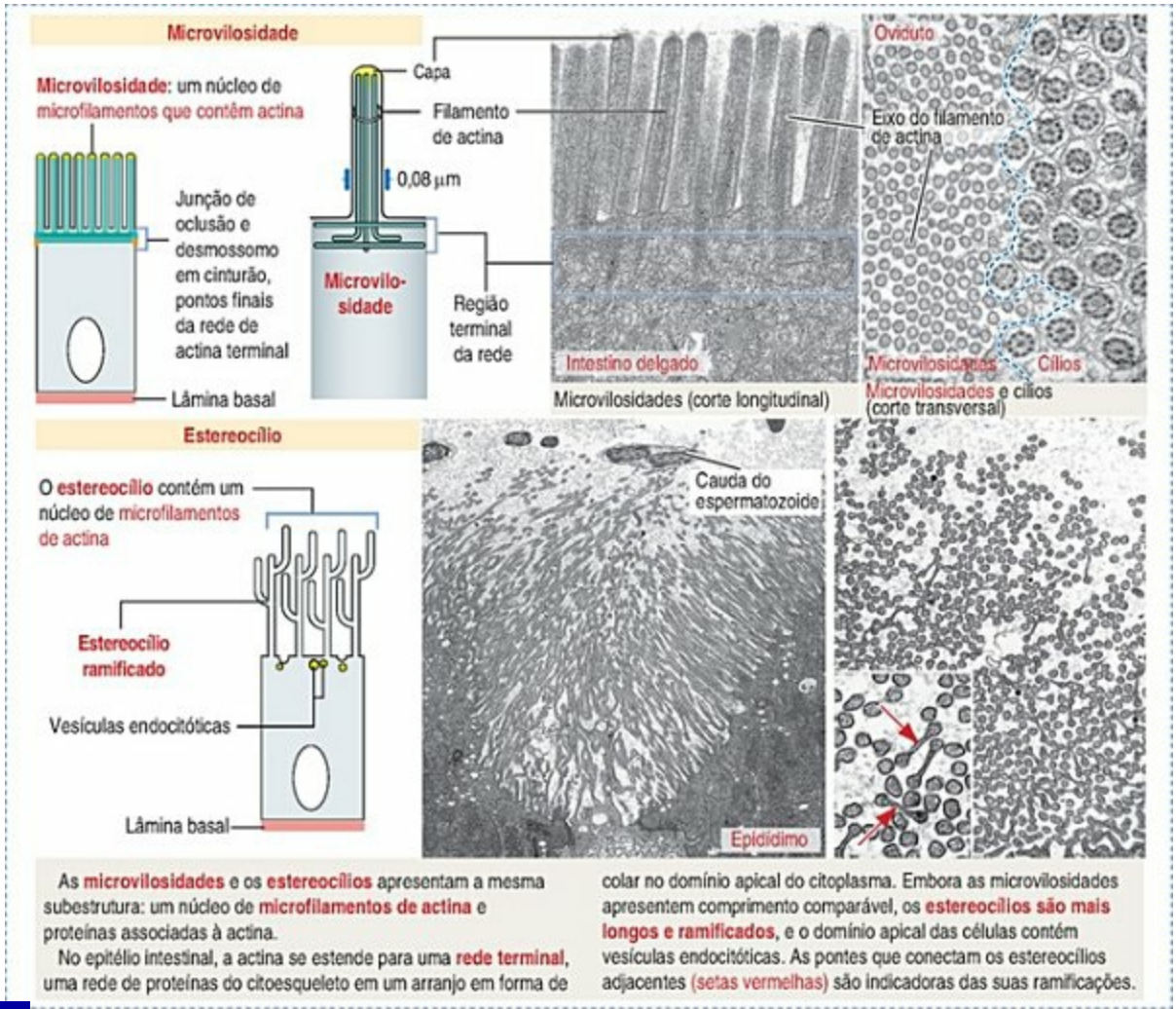


Figura 1-7 Especializações apicais das células epiteliais: microvilosidades e estereocílios

O epitélio intestinal e algumas porções dos néfrons renais são revestidos por células epiteliais com microvilosidades, formando uma **borda em escova**, a qual costuma indicar a função **absortiva** da célula.

Os **estereocílios** (Fig. 1-7) são projeções longas e **ramificadas**, em forma de dedos, da superfície apical da célula epitelial. Semelhante às microvilosidades, os estereocílios possuem um eixo de actina unido por ligações cruzadas a outras proteínas. **Os estereocílios não possuem axonemas**; são típicos do revestimento epitelial do epidídimo e contribuem para o processo de maturação do espermatozoide que ocorre nesse órgão.

MOLÉCULAS DE ADESÃO CELULAR

Uma camada de células epiteliais é o resultado da forte ligação de células semelhantes umas às outras e à **lâmina basal**, um componente da matriz extracelular. As **moléculas de adesão celular** permitem o contato célula a célula, estabilizado por **junções celulares** especializadas. Uma consequência desse arranjo é a polaridade dos domínios apical e basolateral da camada epitelial.

Embora as moléculas de adesão celular e as junções celulares sejam aqui

consideradas no âmbito dos epitélios, as células não epiteliais também podem utilizar moléculas de adesão celular e junções celulares para estabelecer contato entre si, permitindo a comunicação célula-célula. Um exemplo típico de células não epiteliais conectadas por junções especializadas é o músculo cardíaco (Cap. 7, Tecido Muscular).

Existem duas principais classes de moléculas de adesão celular (**Quadro 1-B**):

1. **Moléculas dependentes de Ca^{2+}**, como as **caderinas** e **selectinas**
2. **Moléculas independentes de Ca^{2+}**, que compõem a **superfamília das imunoglobulinas** e as **integrinas.**

Quadro 1-B Moléculas de adesão celular

- As moléculas de adesão celular podem ser classificadas em **dependentes de Ca^{2+}** e **independentes de Ca^{2+}**.
- As moléculas de adesão **dependentes de Ca^{2+}** consistem nas **caderinas** e **selectinas**.
- As moléculas de adesão **independentes de Ca^{2+}** consistem nas **moléculas de adesão celular da superfamília das imunoglobulinas (CAMs)** e **integrinas**.
- As caderinas e as CAMs apresentam **interação *trans*-homofílica** ao longo do espaço intercelular.
- As **integrinas** são as únicas CAMs formadas por **duas subunidades: α e β**.
- As **caderinas e integrinas interagem com a actina F** através de adaptadores (cateninas para as caderinas, bem como vinculina, talina e α-actinina para as integrinas).

Muitas células podem utilizar diferentes moléculas de adesão celular para mediar a ligação célula-célula. As integrinas estão principalmente envolvidas nas interações células-matriz extracelular. As caderinas e as integrinas estabelecem uma conexão entre o citoesqueleto interno da célula e o exterior de outra célula (caderinas) ou com a matriz extracelular (integrinas).

As **caderinas** (Fig. 1-8) são uma família de moléculas dependentes de Ca^{2+} com um papel importante na adesão celular e na morfogênese. Uma perda das caderinas está associada com a aquisição de comportamento invasivo pelas células tumorais (**metástase**) (Cap. 4, Tecido Conjuntivo).

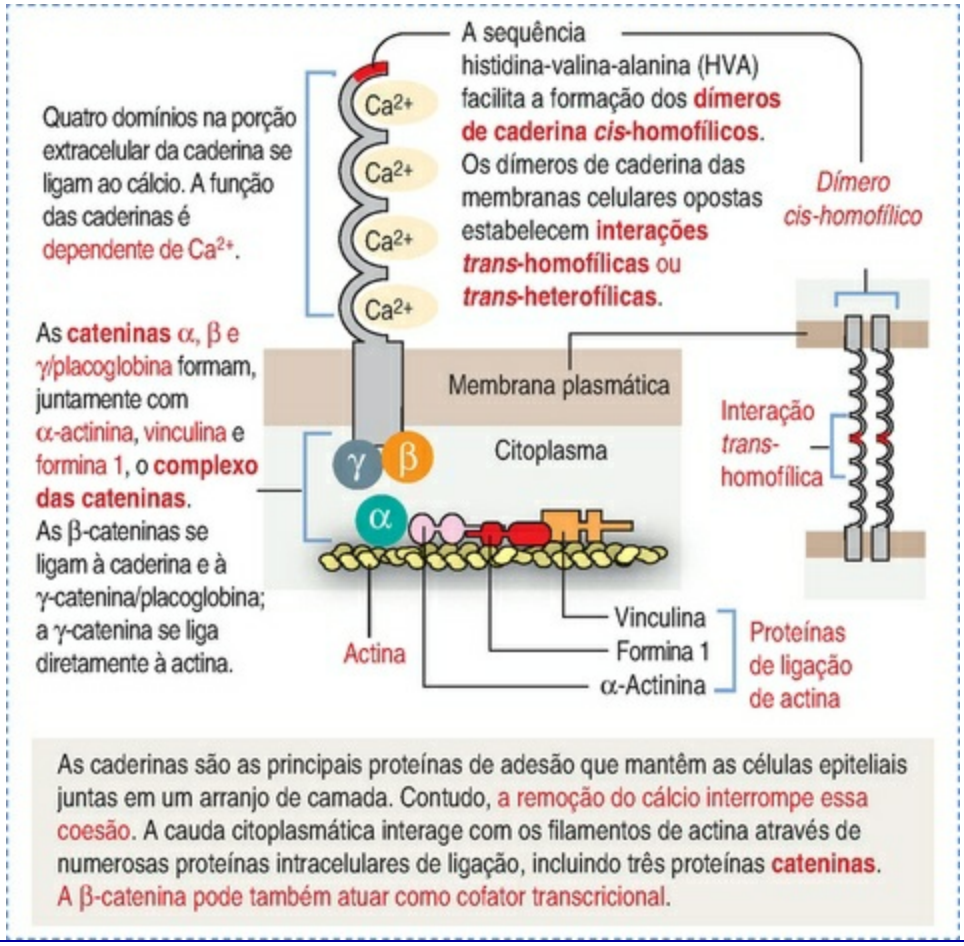


Figura 1-8 Caderinas

Existem mais de 40 caderinas diferentes. A **E-caderina** é uma caderina epitelial encontrada ao longo da superfície celular lateral, sendo responsável pela manutenção da maioria das camadas epiteliais. A remoção do cálcio ou a utilização de um anticorpo bloqueador de E-caderina em culturas celulares epiteliais quebra a ligação célula-célula, e a formação de junções celulares estáveis é comprometida. As moléculas de E-caderina formam **dímeros *cis*-homofílicos** (*like-to-like*), os quais se ligam a dímeros da **mesma** ou **diferente classe de caderina na membrana celular oposta** (interações ***trans***-homofílicas ou heterofílicas [*like-to-unlike*]). Essas formas de ligação requerem a presença de cálcio e resultam em um padrão especializado na forma de zíper de adesão célula-célula.

A **N-caderina** é encontrada no sistema nervoso central, na lente dos olhos e no músculo cardíaco e esquelético. A **P-caderina** é observada na placenta (trofoblasto).

O domínio citoplasmático das caderinas é ligado à **actina** através de proteínas intermediárias denominadas coletivamente **complexo de cateninas** (do latim *catena*, cadeia). O complexo consiste nas cateninas (α, β e γ) e proteínas de ligação à actina, como α-actinina, vinculina e formina 1, entre outras.

O complexo das cateninas apresenta pelo menos três papéis distintos em função das caderinas: (1) as cateninas medeiam uma ligação direta com o filamento de actina; (2) interagem com moléculas reguladoras do citoesqueleto de actina; e (3) controlam o

estado de adesão do domínio extracelular das caderinas. A associação da actina ao complexo caderina-catenina é essencial à morfogênese celular, alterações no formato celular e estabelecimento da polaridade da célula.

Os membros da família das caderinas também estão presentes **entre as placas citoplasmáticas** da zônula e mácula aderente. A β-catenina desempenha um importante papel na **carcinogênese colorretal** (Cap. 16, Parte Baixa do Sistema Digestório).

As **selectinas** (Fig. 1-9), assim como as caderinas, são moléculas de adesão dependentes de Ca^{2+}. Diferentemente das caderinas, as selectinas se ligam a carboidratos e pertencem ao grupo das **lectinas** (do latim *lectum*, que significa selecionar). Cada selectina possui um domínio de reconhecimento de carboidrato (CRD) com afinidade de ligação a um **oligossacarídio específico** associado a uma proteína (glicoproteína) ou a um lipídio (glicolipídio). A configuração molecular do CRD é controlada pelo cálcio.



Figura 1-9 Selectinas

As selectinas participam da migração dos **leucócitos** (do grego *leukos*, branco, e *kytos*, célula) circulantes no sangue (neutrófilos e monócitos, bem como células B e T) para os tecidos através do **extravasamento**, o qual é essencial para o endereçamento (*homing*), um mecanismo que permite que os leucócitos escapem da circulação sanguínea e alcancem os locais de inflamação (Fig. 1-12). O *homing* também permite que as células T derivadas do timo migrem para os linfonodos periféricos (Cap. 10, Sistema Linfático-Imunológico).

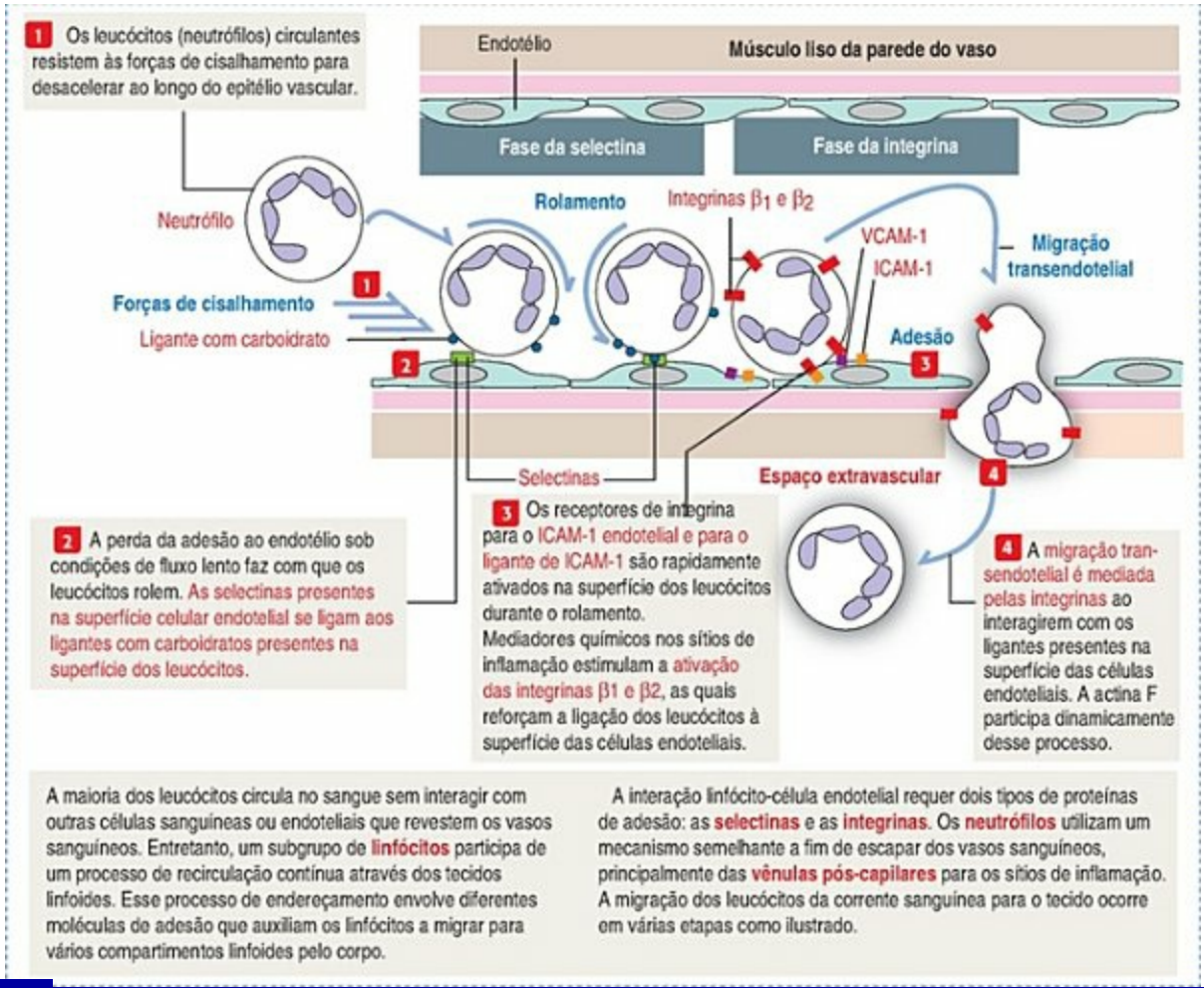


Figura 1-12 Endereçamento (*homing*), um processo que envolve as selectinas e integrinas

As três principais classes de selectinas na superfície celular são:

1. **P-selectina**, encontrada nas plaquetas e células endoteliais ativadas que revestem os vasos sanguíneos
2. **E-selectina**, encontrada nas células endoteliais ativadas
3. L-**selectina**, encontrada nos leucócitos.

A P-selectina é armazenada em vesículas citoplasmáticas nas células endoteliais. Quando as células endoteliais são ativadas pela sinalização inflamatória, a P-selectina aparece na superfície celular. Na sua superfície, os leucócitos contêm o **antígeno sialil Lewis-x**, um ligante oligossacarídico específico para a P-selectina. A ligação da P-selectina desacelera o tráfego de leucócitos no sangue, e estes começam a rolar ao longo da superfície das células endoteliais. As P-selectinas ganham ajuda adicional dos membros da superfamília das imunoglobulinas (Ig) e das integrinas que estabilizam a ligação dos leucócitos, levando ao extravasamento (Fig. 1-12).

A **N-CAM** (**molécula de adesão celular neural**) pertence à superfamília das imunoglobulinas e medeia as interações homofílicas e heterofílicas. Diferentemente das caderinas e selectinas, os membros da superfamília das imunoglobulinas são moléculas

de adesão celular independentes de Ca^{2+}, sendo codificados por um único gene. Os membros da superfamília das imunoglobulinas são gerados pelo *splicing* alternativo do RNA mensageiro (RNAm) e apresentam diferenças na glicosilação.

Uma característica conservada compartilhada por todos os membros da superfamília das imunoglobulinas é um segmento extracelular com um ou mais **domínios dobrados característicos das imunoglobulinas** (Fig. 1-10). De particular interesse é o **CD4**, um membro da superfamília das Igs e receptor do **vírus da imunodeficiência humana tipo 1** (**HIV-1**) em uma subclasse de linfócitos conhecidos como células T ou células *helper*. Discutimos sobre a importância de diferentes membros da superfamília das imunoglobulinas no Capítulo 10, Sistema Linfático-Imunológico.

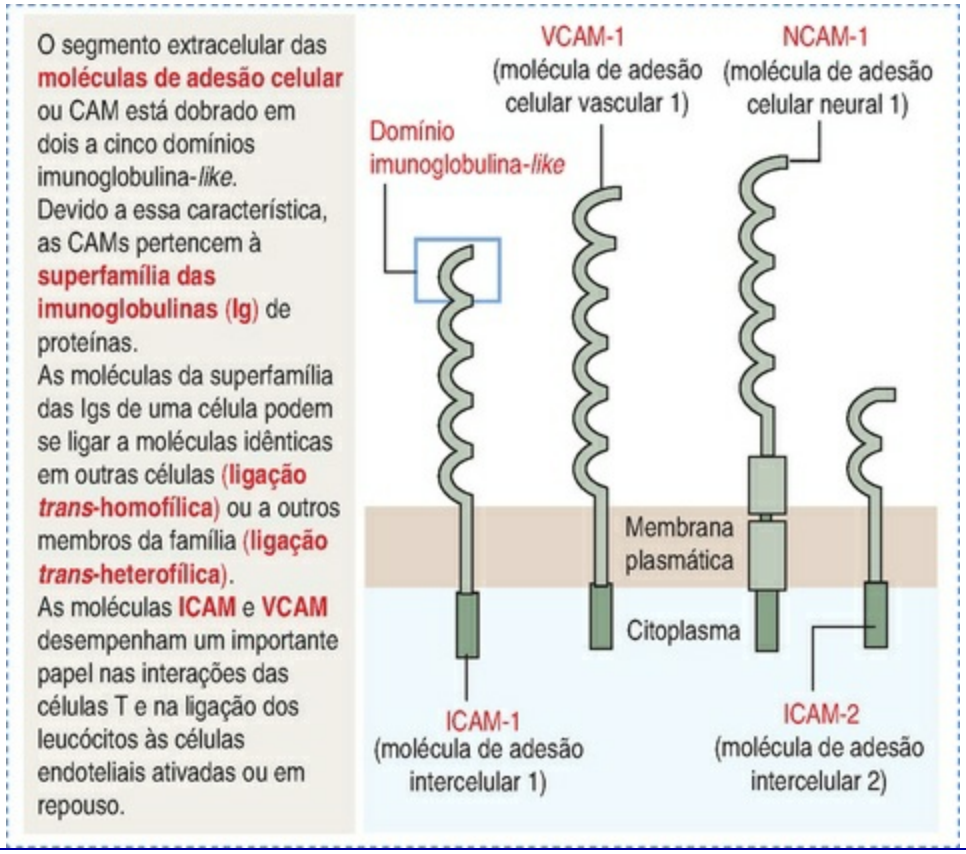


Figura 1-10 Superfamília das imunoglobulinas

Outros membros da superfamília das Igs desempenham importantes papéis no processo de endereçamento (*homing*) durante a inflamação. São exemplos as **moléculas de adesão intracelular 1** e **2** (**ICAM-1** e **ICAM-2**) na superfície das células endoteliais. A ICAM-1 é expressa quando um processo inflamatório está em progresso para facilitar a migração transendotelial dos leucócitos (Cap. 6, Sangue e Hematopoese).

As **integrinas** (Fig. 1-11) diferem das caderinas, selectinas e membros da superfamília das Igs, pois as integrinas são **heterodímeros** formados por duas **subunidades** α **e** β associadas, codificadas por diferentes genes. Existem aproximadamente 22 heterodímeros de integrina compostos por 17 formas da subunidade α e oito formas da subunidade β.

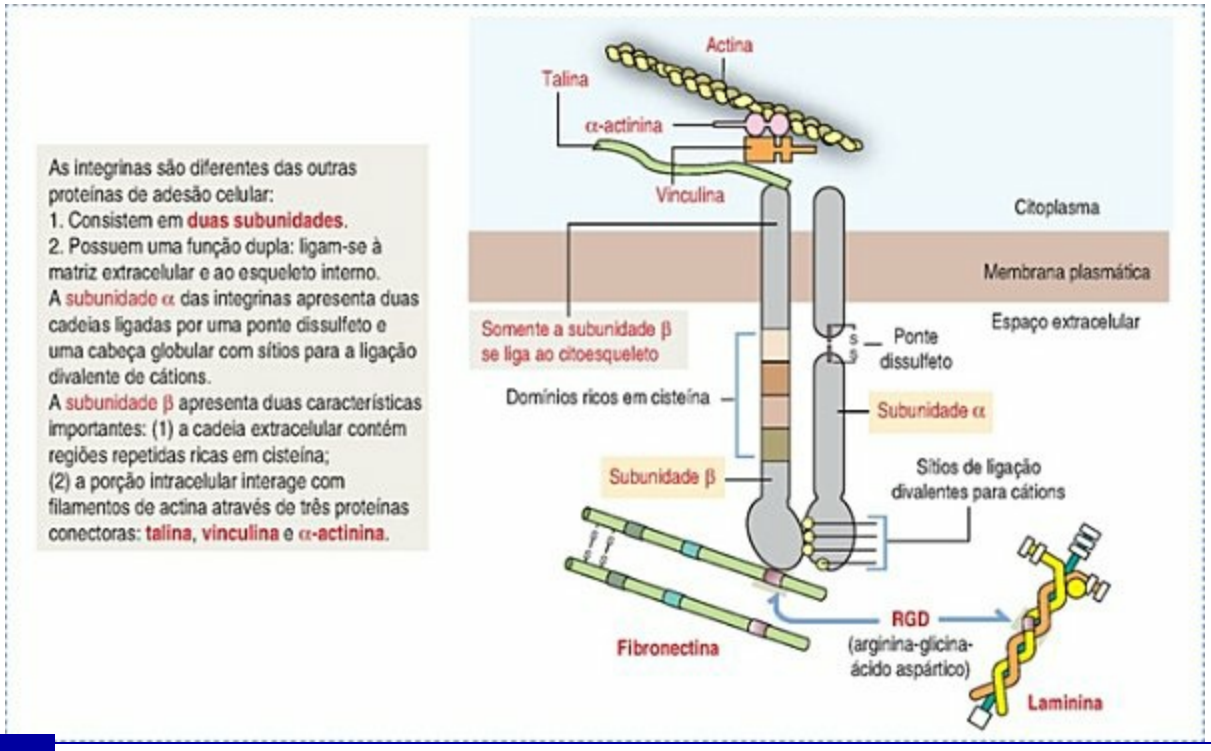


Figura 1-11 Integrinas

Praticamente todas as células expressam um ou mais tipos de integrina. Semelhantemente às caderinas, o domínio citoplasmático das integrinas β encontra-se ligado a filamentos de **actina** através de **proteínas de ligação** (**talina**, **vinculina** e **a-actinina**).

O domínio extracelular das integrinas se liga à sequência **tripeptídica RGD** (**Arg-Gly-Asp**) presente na **laminina** e na **fibronectina**, dois dos principais componentes da **membrana basal**, um tipo específico de matriz extracelular. A laminina e a fibronectina interagem com diferentes tipos de colágeno (incluindo **o colágeno do tipo IV**), **proteoglicana de sulfato de heparan, perlecana** e **entactina** (também chamada de **nidogênio**).

O relacionamento matriz extracelular-integrina é fundamental à migração celular para tecidos precisos durante a embriogênese e pode ser regulado quando a motilidade celular se faz necessária. Além de seu papel nas interações célula-matriz, as integrinas também medeiam as interações célula-célula. As integrinas compostas por subunidades β_2 são expressas na superfície dos leucócitos e medeiam a ligação célula-célula. Um exemplo é o heterodímero de integrina $\alpha_1\beta_2$ que se liga a receptores presentes na superfície das células endoteliais durante a fase das integrinas (extravasamento) do *homing* (Fig. 1-12).

As integrinas respondem a eventos intercelulares, alterando sua conformação de adesão em relação às moléculas da matriz extracelular. Tal resposta é conhecida como **sinalização ao avesso**. Além disso, as integrinas medeiam uma complexa cascata intracelular em resposta aos eventos extracelulares.

Proteínas ADAM

A reversão da ligação celular mediada pelas integrinas à matriz extracelular pode ser interrompida pelas proteínas denominadas **ADAM** (do inglês, *a disintegrin and metalloprotease*; desintegrina e metaloproteinase). As ADAMs desempenham um papel essencial na fertilização, angiogênese, neurogênese, desenvolvimento do coração, câncer e doença de Alzheimer (Cap. 8, Tecido Nervoso).

Uma proteína ADAM típica (Fig. 1-13) contém um **domínio extracelular** e um **domínio intracelular**. O domínio extracelular consiste em várias porções, como um **domínio de desintegrina** e um **domínio de metaloproteinase**.

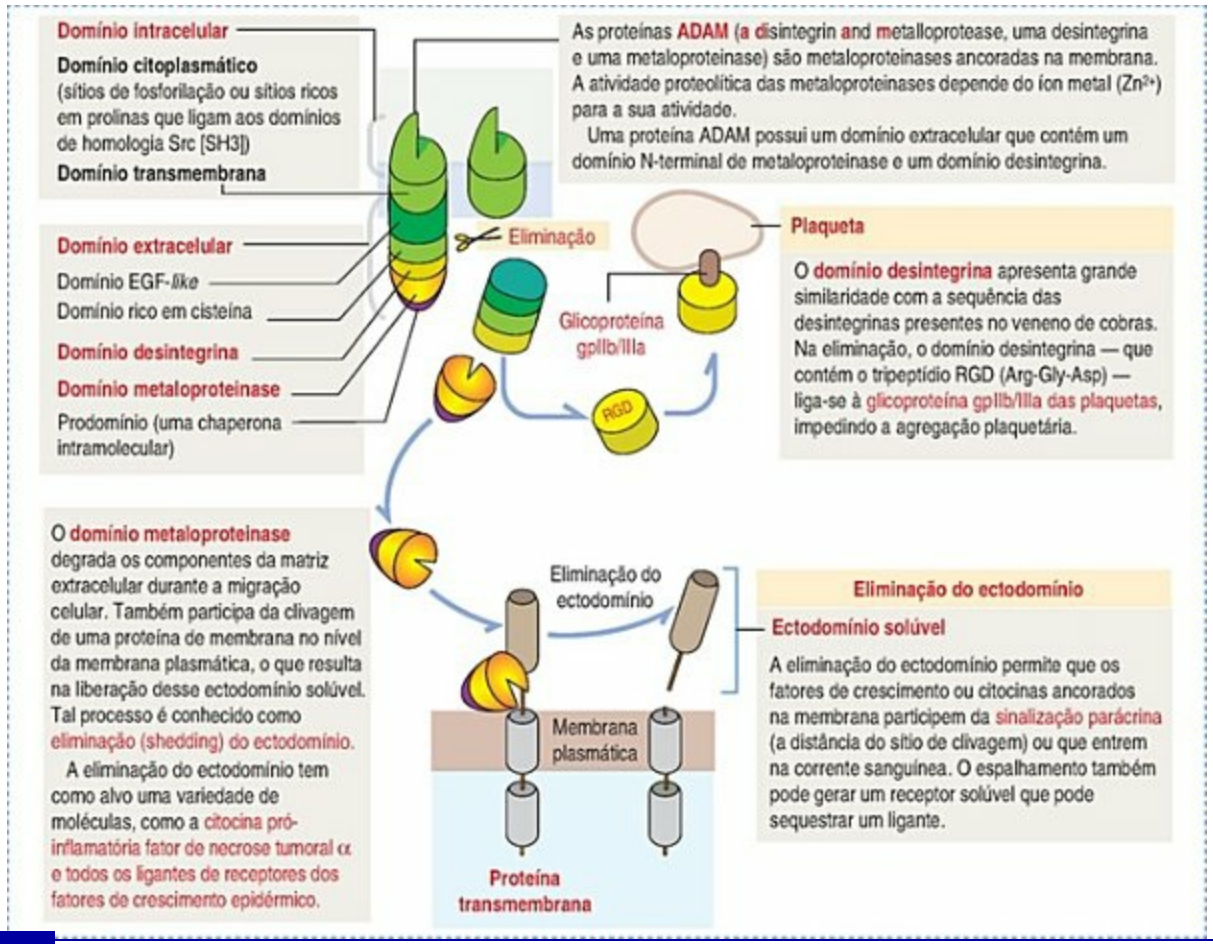


Figura 1-13 Proteína ADAM, uma *sheddase*

1. Um domínio de desintegrina se liga às integrinas e competitivamente inibe a ligação celular à laminina, fibronectina e outras proteínas da matriz extracelular, mediada pelas integrinas.
2. Um domínio metaloproteinase degrada os componentes da matriz e permite a migração celular.

Uma função significativa das ADAMs é a **eliminação do ectodomínio de uma proteína**, que consiste na liberação proteolítica do ectodomínio de uma proteína de

membrana clivada adjacente à membrana plasmática. As ADAMs são membros da família das ***sheddases***. A eliminação do ectodomínio tem como alvo a clivagem da **citocina pró-inflamatória**, **o fator de necrose tumoral** α (TNF-α) e **todos os ligantes do receptor do fator de crescimento epidérmico**. Um ectodomínio solúvel, liberado de uma citocina ou fator de crescimento, pode funcionar em uma distância do sítio de clivagem (sinalização parácrina). A eliminação do ectodomínio de um receptor pode inativar esse receptor ao funcionar como uma armadilha que sequestra ligantes solúveis para longe do receptor desocupado presente na membrana plasmática.

Um defeito na eliminação do **receptor 1 de TNF** (TNFR1), determinado por mutação no sítio de clivagem do receptor, causa a **síndrome da febre periódica** devido à contínua disponibilidade do TNFR1 para a ligação do TNF-α. Consequentemente ocorre febre recorrente em virtude do aumento das respostas inflamatórias.

JUNÇÕES CELULARES

Embora as moléculas de adesão celular sejam responsáveis pela adesão célula-célula, as junções celulares são necessárias para fornecer maior estabilidade. Além disso, o movimento dos solutos, íons e água pelas camadas epiteliais ocorre **através** de componentes celulares individuais e por **entre** as células. A **via transcelular** é controlada por diferentes canais e transportadores. A **via paracelular** é regulada pelo contínuo contato intercelular ou **junções celulares**. Uma deficiência nas junções celulares é a causa de doenças hereditárias e adquiridas causadas por barreiras epiteliais ineficazes.

As **junções celulares** são estruturas **simétricas**, formadas entre duas células adjacentes. Existem três principais classes de junções celulares **simétricas** (Fig. 1-14; **Quadro 1-C**):

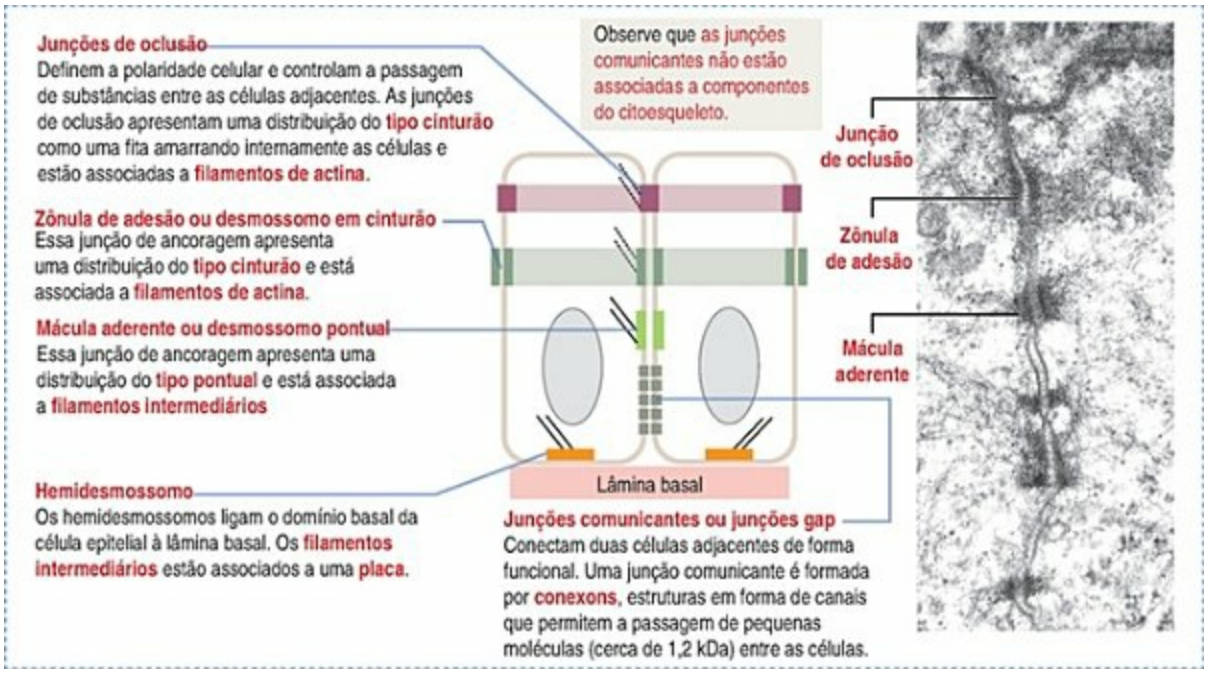


Figura 1-14 Junções de adesão e junções comunicantes

Quadro 1-C Junções celulares

- As junções celulares podem ser classificadas como **simétricas** e **assimétricas**. As junções simétricas consistem nas junções de oclusão, desmossomos em cinturão (zônula aderente), desmossomos pontuais (mácula aderente) e junções comunicantes. Os hemidesmossomos são um tipo de junção assimétrica.
- As **junções de oclusão** contêm **ocludina** e **claudina**, que pertencem à família proteica das **tetraspaninas**, pois quatro fragmentos de cada proteína atravessam a membrana plasmática. Um componente adicional é o **complexo proteico afadina-nectina**.

 As moléculas de adesão juncionais (JAMs), as proteínas da zônula de oclusão (ZO) ZO-1, ZO-2 e ZO-3, bem como a **actina F**, são componentes proteicos adicionais. As junções de oclusão formam uma vedação circunferencial que controla a **via paracelular** das moléculas.
- A **zônula aderente** (desmossomos em cinturão) é formada por uma **placa** que contém **desmoplaquina, placoglobina (γ-catenina) e placofilina**. As **caderinas**, principalmente as **desmocolinas** e os **dímeros de desmogleína**, bem como o **complexo afadina-nectina**, se estendem desde a placa até o espaço extracelular. O **complexo da catenina** liga os **filamentos de actina** à placa. Assim se dá com as junções de oclusão; desmossomos em cinturão formam uma vedação circunferencial na região apical das células epiteliais.
- As **máculas aderentes** (desmossomos pontuais) são estruturalmente comparáveis à zônula de adesão, exceto pelo fato de que o **complexo afadina-nectina e o complexo das cateninas estão ausentes**, e os **filamentos intermediários (tonofilamentos)**, e não os filamentos de actina, é que são ligados à placa.
- Os **hemidesmossomos** são formados por uma **placa de membrana interna** — à qual os tonofilamentos estão ligados — e uma **placa de membrana externa**, ligada à **lâmina basal** pela **integrina** α6β4 e **laminina 5**.
- As junções de oclusão, os desmossomos em cinturão, os desmossomos pontuais e os hemidesmossomos são **junções de ancoragem**. As **junções comunicantes** não são junções de ancoragem. Em vez disso, os canais juncionais são **junções de comunicação** que ligam células adjacentes. A unidade básica de uma junção comunicante é o **conexon**, formado por seis moléculas de **conexina** envolvendo um **canal central**.

1. **Junções de oclusão**
2. **Junções de ancoragem (de adesão)**
3. **Junções comunicantes** ou ***gap***.

As **junções de oclusão** (Fig. 1-15) apresentam duas principais funções:

1. Determinam a **polaridade da célula epitelial** através da separação do domínio apical do domínio basolateral, impedindo a livre difusão de lipídios e proteínas entre elas.
2. Impedem a passagem livre de substâncias através da camada celular epitelial

(**barreira da via paracelular**).

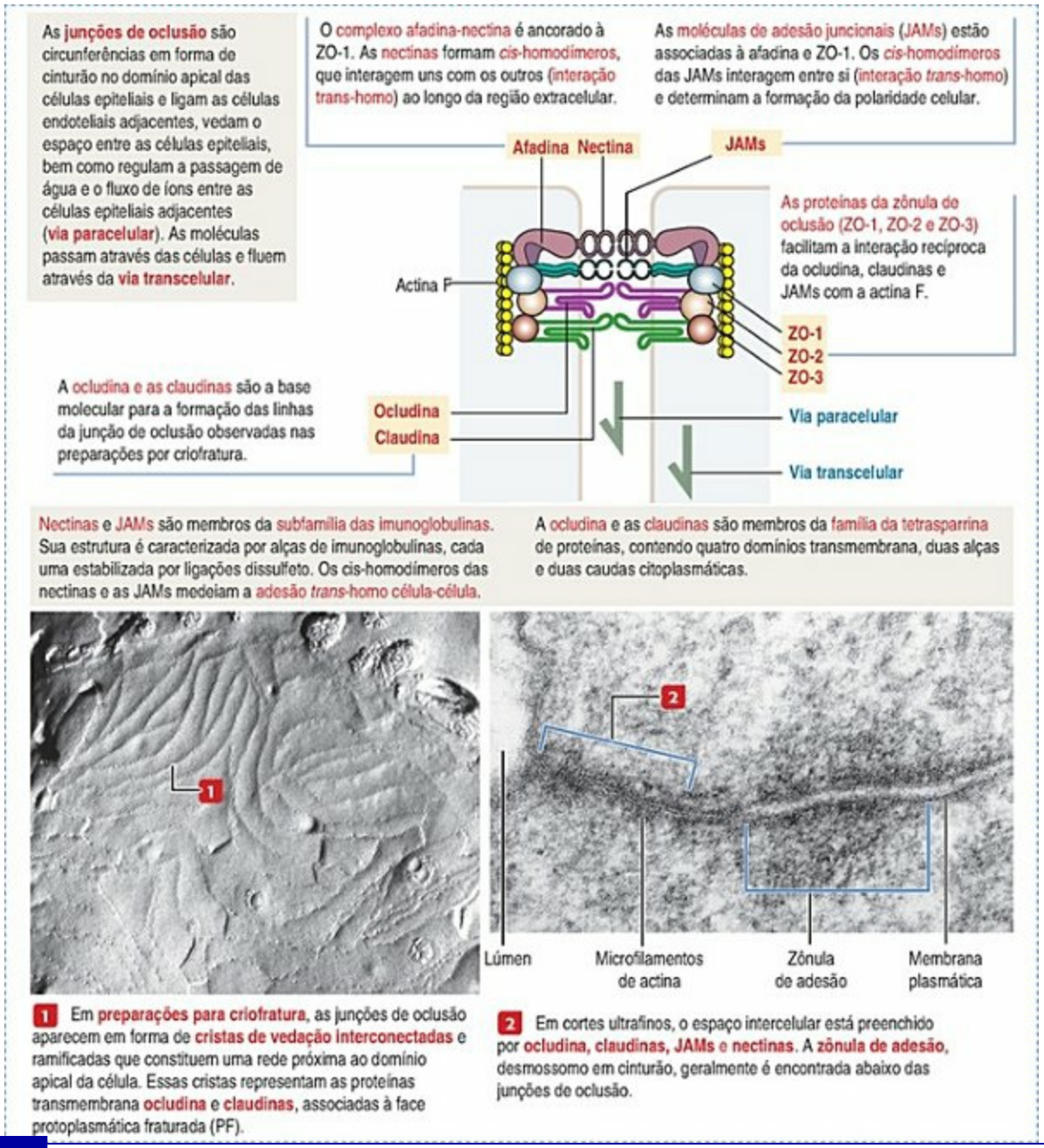


Figura 1-15 Organização molecular das junções de oclusão

As membranas celulares de duas células adjacentes se juntam em intervalos regulares para selar o espaço apical intercelular. Essas áreas de contato próximas continuam, ao longo de toda a superfície da célula, como um cinto, formando tiras anastomosadas das proteínas transmembrana **ocludina** e **claudina**, pertencendo estas à família das **tetraspaninas** com quatro domínios transmembrana, duas alças externas e duas caudas citoplasmáticas curtas.

A ocludina interage com quatro principais proteínas da **zônula de oclusão** (ZO): **ZO-1**, **ZO-2**, **ZO-3** e **afadina**. A **claudina** (do latim *claudere*, fechar), uma família de 16 proteínas que formam fibrilas lineares nas junções de oclusão, confere propriedades de barreira à via paracelular. Mutação no gene que codifica a **claudina 16** é a causa de

uma rara **síndrome renal humana de desperdício de magnésio**, caracterizada por hipomagnesemia e convulsões.

Dois membros da superfamília das Igs, as **nectinas** e as **moléculas de adesão juncionais** (**JAMs**), encontram-se presentes nas junções de oclusão. Ambas formam heterodímeros (*cis*-homodímeros) e, em seguida, *trans*-homodímeros ao longo do espaço intercelular. As nectinas são conectadas a filamentos de actina através da proteína **afadina**. A deleção direcionada do gene da *afadina* em camundongos resulta na letalidade embriônica. Uma mutação no gene da *nectina-1* é responsável por **fendas labiais e palatinas e displasia ectodérmica** (CLEPD1) da pele, cabelos, unhas e dentes em humanos. Os camundongos machos deficientes em nectina-2 são estéreis.

As junções de oclusão podem ser visualizadas através da **criofratura**, como uma rede de **faixas de vedação ramificadas e anastomosadas**. Discutimos no Capítulo 2, Epitélio Glandular, o procedimento da criofratura para o estudo de membranas celulares.

As junções de adesão (ou ancoragem) são encontradas abaixo das junções oclusivas, geralmente perto da superfície apical de um epitélio. Existem três classes de **junções de adesão** (Figs. 1-14, 1-16, 1-18 e 1-19):

1. A **zônula aderente** ou **desmossomo em cinturão**
2. A **mácula aderente** ou **desmossomo pontual**
3. O **hemidesmossomo**.

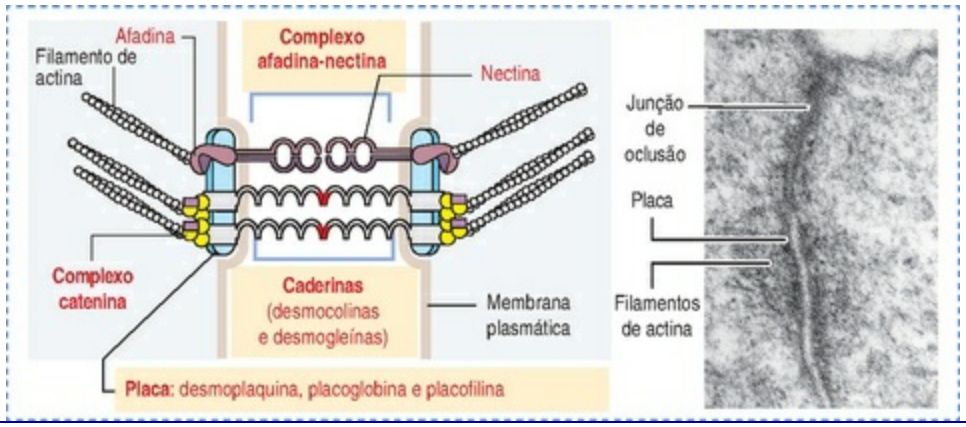


Figura 1-16 Zônula de adesão

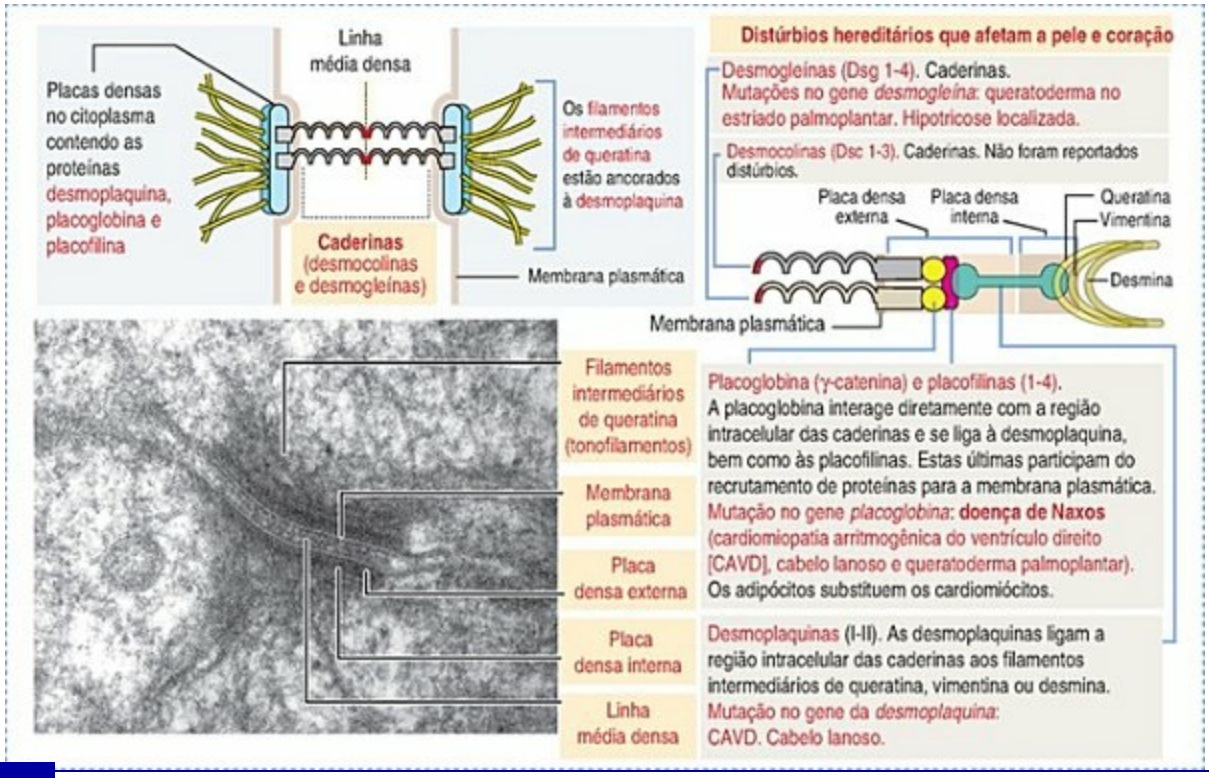


Figura 1-18 Mácula aderente (desmossomo pontual)

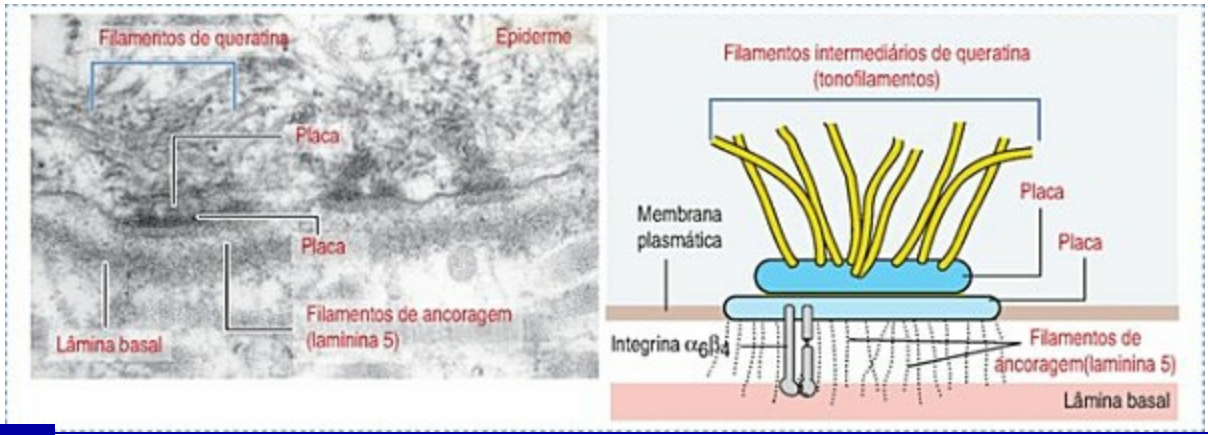


Figura 1-19 Hemidesmossomo

Assim como as junções oclusivas, a **zônula aderente** é uma **junção do tipo cinturão**. A zônula aderente (Fig. 1-16) está associada a **microfilamentos de actina**, sendo tal associação mediada pela interação das **caderinas** (**desmocolinas** e **desmogleínas**) com as **cateninas** (α, β e γ). As principais desmogleínas expressas na epiderme da pele são as desmogleínas 1 e 3 (Fig. 1-17).

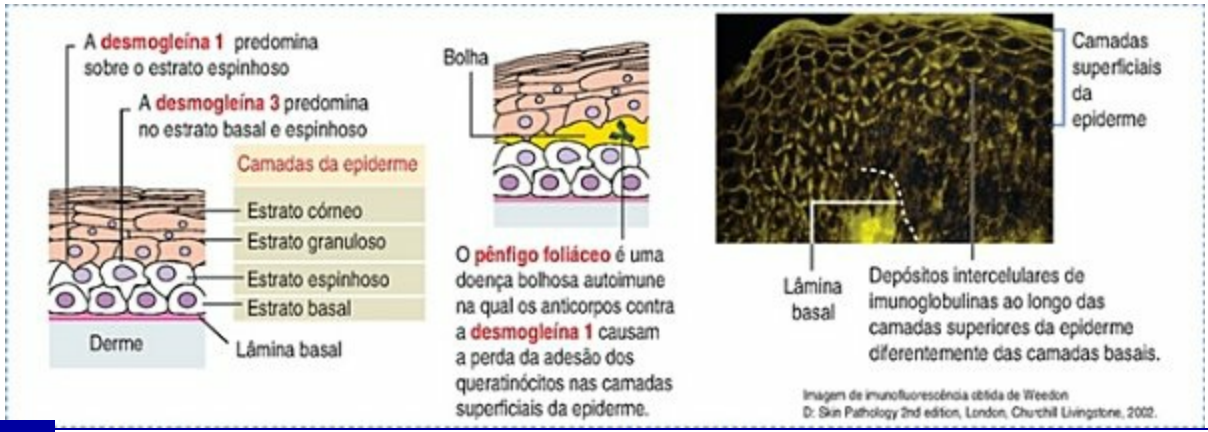


Figura 1-17 Desmogleínas na doença de pele: pênfigo foliáceo

A **mácula aderente** (também chamada de **desmossomo**) é uma junção **pontual** associada a **filamentos intermediários de queratina** (também conhecidos como **tonofilamentos**) que se estendem de um ponto a outro nas superfícies celulares basais e laterais das células epiteliais (Fig. 1-18). Os desmossomos pontuais fornecem força e rigidez à camada de células epiteliais; também estão presentes nos discos intercalares que ligam os cardiomiócitos adjacentes ao coração (Cap. 7, Tecido Muscular) e às meninges que revestem a superfície externa do encéfalo e da medula espinal.

Diferentemente das junções de oclusão, as membranas das células adjacentes ligadas pela zônula e mácula aderente encontram-se separadas por um espaço intercelular relativamente grande, ocupado pela porção glicosilada das proteínas da família das **caderinas**, **desmogleínas** e **desmocolinas**, ancoradas a **placas citoplasmáticas** que contêm **desmoplaquina**, **placoglobina** (γ-catenina) e **placofilina**. As placas citoplasmáticas estão ligadas à face citosólica da membrana plasmática. A interligação de caderinas semelhantes une duas células através de interações dependentes de Ca^{2+} homofílicas ou heterofílicas, como já observamos. Distúrbios hereditários de alguns dos componentes dos desmossomos são indicados na Figura 1-18.

Os genes humanos das caderinas desmossomais consistem em quatro desmogleínas e três desmocolinas. Suas regiões citoplasmáticas interagem com a placoglobina e a placofilina. A desmoplaquina interage com os filamentos intermediários de queratina na epiderme, com a desmina nos discos intercalares e com a vimentina nas meninges. As **desmogleínas 1** e **3** mantêm a coesão da epiderme, um epitélio pavimentoso estratificado queratinizado. Os autoanticorpos contra a desmogleína 1 causam uma doença bolhosa (interrupção da adesão celular) na pele denominada **pênfigo foliáceo** (Fig. 1-17).

Os **hemidesmossomos** são estruturas **assimétricas** que ancoram o domínio basal das células epiteliais a uma lâmina basal subjacente (Fig. 1-19).

Os hemidesmossomos apresentam organização diferente quando comparada com a organização da mácula aderente e dos desmossomos. Um hemidesmossomo consiste no

seguinte:

1. Uma **placa citoplasmática interna** associada a filamentos intermediários (também denominados **queratinas** ou **tonofilamentos**)
2. Uma **placa membranar externa** que liga o hemidesmossomo à lâmina basal através de **filamentos de ancoragem** (compostos de **laminina 5**) e de **integrina** $\alpha_6\beta_4$.

Embora os hemidesmossomos tenham semelhança com meios desmossomos, nenhum dos componentes bioquímicos presentes nos desmossomos é encontrado nos hemidesmossomos, os quais aumentam a estabilidade geral dos tecidos epiteliais através da ligação de filamentos intermediários do citoesqueleto com componentes da lâmina basal. Consideraremos detalhes adicionais sobre os hemidesmossomos e seu papel nas doenças autoimunes da pele quando discutirmos a estrutura dos filamentos intermediários na seção sobre citoesqueleto.

As **junções comunicantes** (***gap***) **são junções simétricas de comunicação** formadas por proteínas integrais da membrana denominadas **conexinas**. **Seis monômeros de conexinas** se associam para formar um conexon, uma estrutura oca e cilíndrica que abre um vão na membrana plasmática. O alinhamento de duas extremidades dos conexons nas células adjacentes fornece um canal direto de comunicação (1,5 a 2 nm de diâmetro) entre o citoplasma de duas células adjacentes (Fig. 1-20). Os conexons possuem tendência de se **agrupar** e podem formar estruturas de até 0,3 mm de diâmetro.

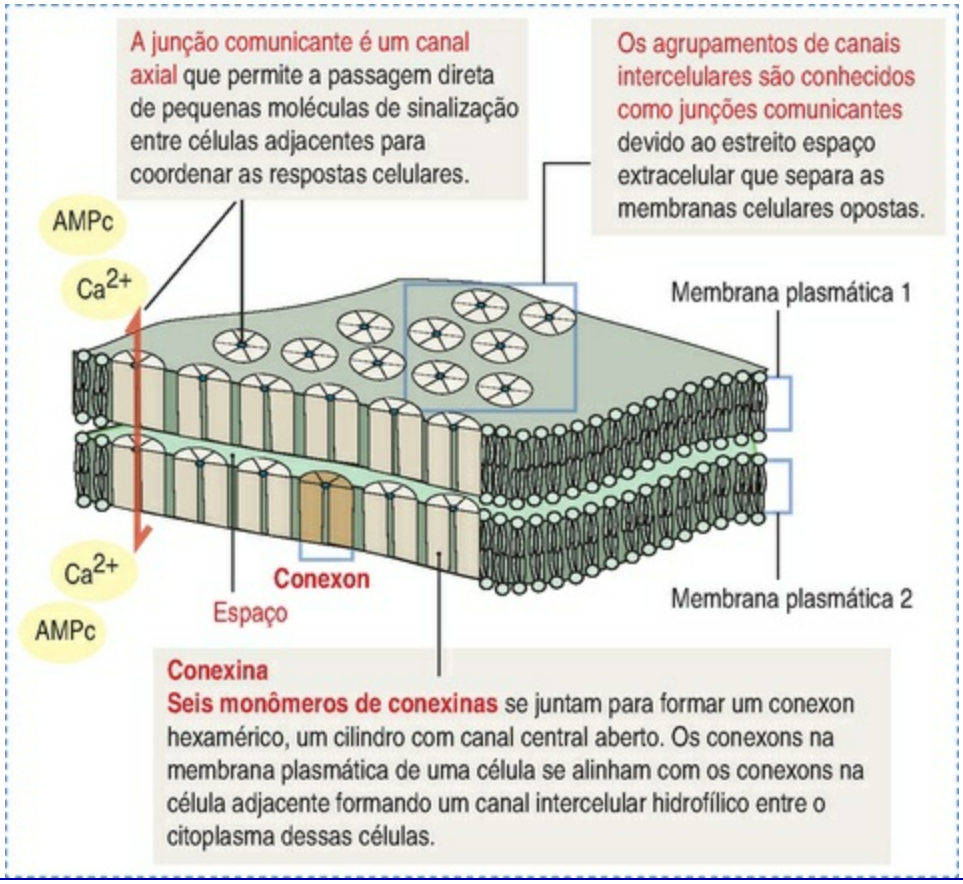


Figura 1-20 Junções comunicantes

Essas junções facilitam a movimentação de moléculas de até 1,2 nm de diâmetro (p. ex., Ca^{2+} e monofosfato de adenosina cíclico [AMPc]) entre as células. Os canais conexons axiais fecham quando a concentração de Ca^{2+} fica alta. A junção é responsável pelos "**acoplamentos**" químico e elétrico entre as células adjacentes. Um exemplo típico são as **células musculares cardíacas** conectadas pelas junções comunicantes para permitir a transmissão de sinais elétricos.

Significado clínico: mutações das conexinas nas doenças em humanos

Muitas doenças ocorrem quando genes que codificam as conexinas sofrem mutações. As mutações no **gene da *conexina 26*** (***Cx26***), altamente expressa em células da cóclea, estão associadas com **surdez.**

Mutações no **gene da *conexina 32*** (***Cx32***) são encontradas na **neuropatia desmielinizante de Charcot-Marie-Tooth**, ligada ao cromossoma X, que resulta na degeneração progressiva dos nervos periféricos, sendo caracterizada por fraqueza muscular distal, bem como atrofia e diminuição dos reflexos dos tendões profundos. A proteína da conexina 32 é expressa nas células de Schwann, envolvidas na produção da bainha de mielina ao redor dos axônios no sistema nervoso periférico (Cap. 8, Tecido Nervoso). As junções comunicantes acoplam diferentes partes dos tubos enovelados de mielina de uma *mesma célula de Schwann*, e não de células diferentes. Perda da

funcionalidade dos canais axiais na mielina leva aos distúrbios desmielinizantes. Mutações do gene da *conexina 50* (*Cx50*) estão associadas à **catarata congênita**, levando à cegueira.

As **células do tecido ósseo** (osteoblastos/osteócitos) estão conectadas por junções comunicantes e expressam as proteínas conexina 43 (Cx43) e conexina 45 (Cx45). Uma deleção no gene da *Cx43* determina defeitos esqueléticos e atrasos na mineralização.

MEMBRANA BASAL

As integrinas medeiam as interações células-matriz através da sua ligação ao domínio RGD na laminina e fibronectina (Fig. 1-11). A **laminina** e a **fibronectina** são proteínas distintas da matriz extracelular e estão associadas a colágenos, proteoglicanas e outras proteínas para organizar a **membrana basal**, a camada que suporta a maioria dos epitélios.

A membrana basal é constituída por dois componentes (Fig. 1-21):

1. A **lâmina basal**, matriz extracelular semelhante a uma lâmina em contato direto com a superfície das células epiteliais, e que resulta da organização própria de moléculas de laminina com colágeno do tipo IV, entactina e proteoglicanas.
2. Uma **lâmina reticular** — formada por fibras de colágeno — que sustenta a lâmina basal e é contínua com o tecido conjuntivo.

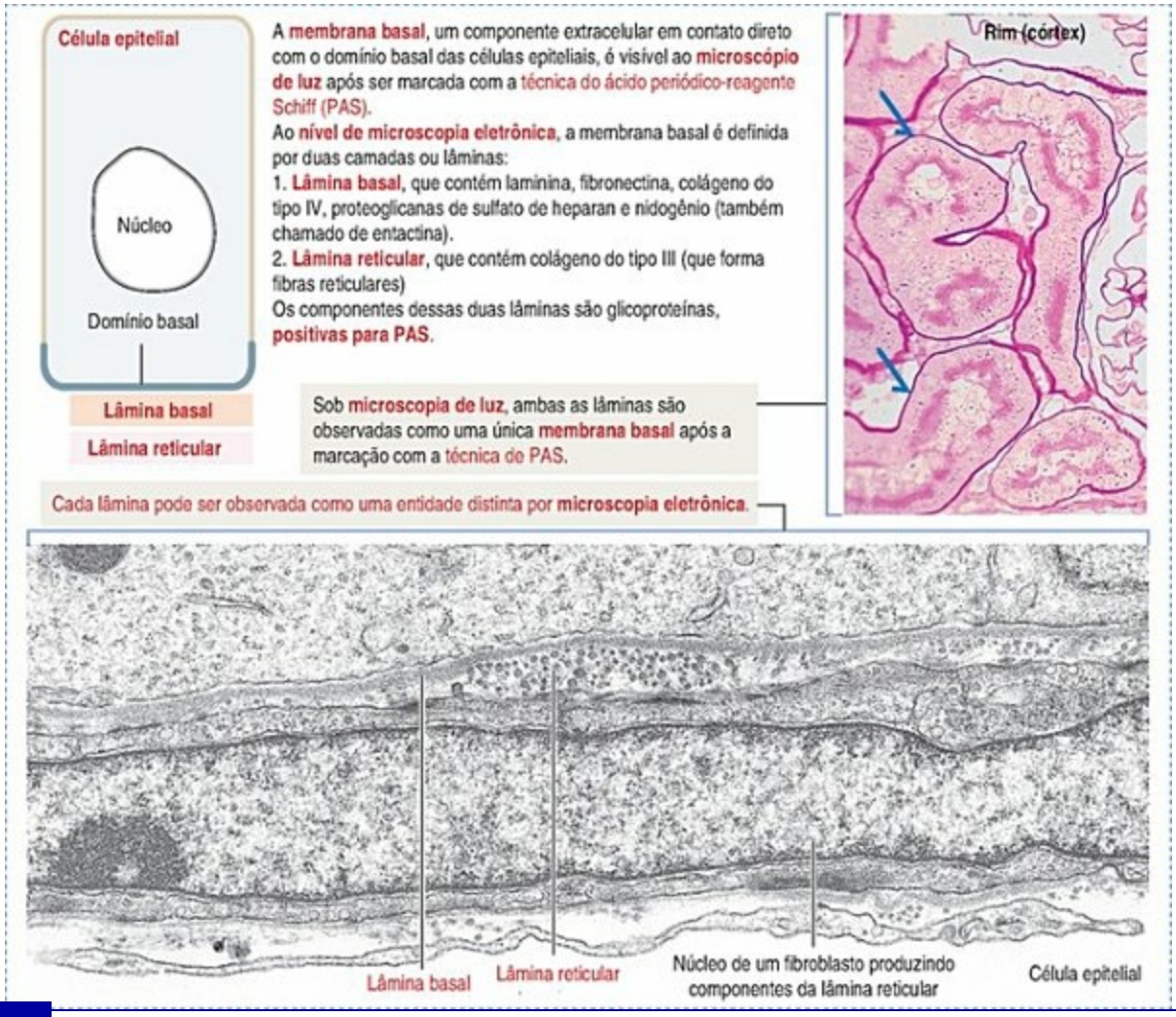


Figura 1-21 Membrana basal

As lâminas basal e reticular podem ser distinguidas utilizando a microscopia eletrônica. Na microscopia de luz, a combinação das lâminas basal e reticular recebe o nome de membrana basal, que pode ser reconhecida pelo método do **ácido periódico de Schiff (PAS)** (Fig. 1-21; **Quadro 1-D**).

Quadro 1-D Reação ácido-periódico de Schiff (PAS)

- PAS é uma técnica histoquímica amplamente utilizada para mostrar grupamentos 1,2-glicol ou 1,2-aminoálcool, como os presentes no glicogênio, muco e glicoproteínas.
- O **ácido periódico**, um oxidante, converte esses grupamentos em **aldeídos**. O **reagente de Schiff**, uma fucsina incolor, reage com os aldeídos para formar um produto característico de cor **púrpura-avermelhada (magenta)**.
- Algumas estruturas importantes PAS-positivas são a **membrana basal**, o **gliocálix**, o **muco** produzido pelas células caliciformes, **hormônios glicoproteicos** armazenados em células da hipófise e **colágenos**.

A lâmina basal possui funções específicas nos diferentes tecidos. A lâmina basal dupla dos corpúsculos renais constitui o mais importante elemento da **barreira de filtração glomerular** durante a etapa inicial da formação da urina (Cap. 14, Sistema

Urinário).

No tecido muscular esquelético, a lâmina basal mantém a integridade desse tecido, e seu rompimento causa **distrofias musculares** (Cap. 7, Tecido Muscular).

Durante a migração das células germinativas primordiais, os componentes da lâmina basal guiam as células migratórias em direção da crista gonadal em preparação para o desenvolvimento das gônadas. A lâmina basal não somente fornece suporte para os epitélios, mas também participa de funções de outras células não epiteliais.

A **laminina** (Fig. 1-22) é uma proteína em forma de cruz que consiste em três cadeias: **cadeia** α, **cadeia** β e **cadeia** γ. As moléculas de laminina podem se associar umas às outras, formando um polímero com aparência de malha. A laminina e o **colágeno do tipo IV** são os principais componentes da lâmina basal, e ambos são sintetizados por células epiteliais sobre a lâmina.

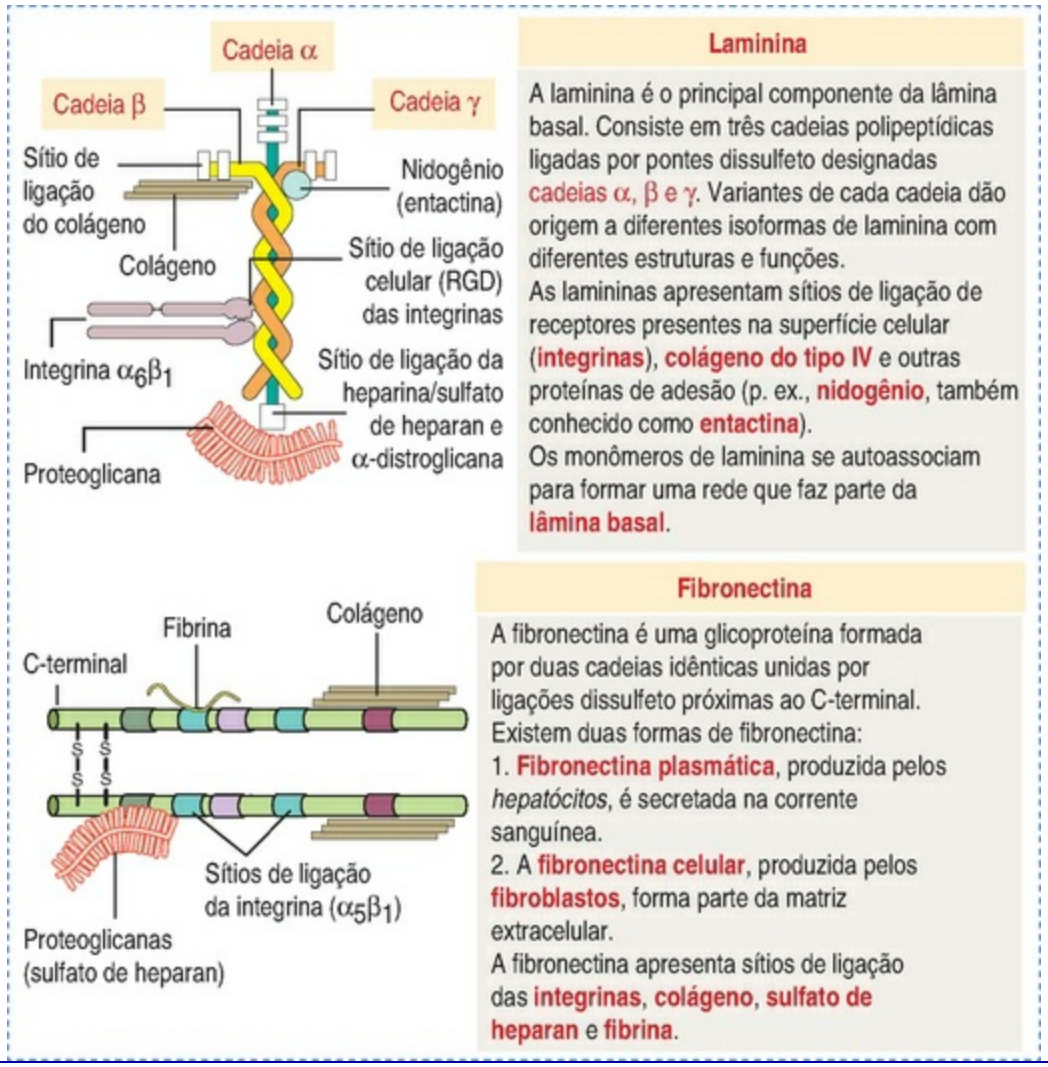


Figura 1-22 Laminina e fibronectina

A laminina possui sítios de ligação para o **nidogênio** (também chamado de entactina), **proteoglicanas** (principalmente o heparan sulfato **perlecan**), **α-distroglicana** (Cap. 7, Tecido Muscular) e **integrinas**.

A **fibronectina** (Fig. 1-22) é composta por duas cadeias proteicas unidas por

ligações cruzadas de pontes dissulfeto; constitui a principal molécula de adesão da matriz extracelular do tecido conjuntivo, sendo produzida pelos fibroblastos. A fibronectina possui sítios de ligação para a **heparina** presente nas proteoglicanas, diversos tipos de **colágeno** (tipos I, II, III e V) e **fibrina** (derivada do fibrinogênio durante a coagulação sanguínea).

A fibronectina circulante no sangue é sintetizada no fígado pelos hepatócitos. Ela difere da fibronectina produzida pelos fibroblastos pelo fato de não possuir uma ou duas repetições (designadas EDA e EDB para domínio extra A e domínio extra B) como resultado do processamento (*splicing*) alternativo do RNA. A fibronectina circulante se liga à fibrina, um componente do coágulo sanguíneo formado no local da lesão do vaso sanguíneo. O domínio RGD da fibronectina imobilizada se liga às integrinas expressas na superfície das plaquetas ativadas, e o coágulo sanguíneo aumenta. Retornaremos a esse tópico sobre a coagulação sanguínea ou hemostasia no Capítulo 6, Sangue e Hematopoese.

Como as células interagem entre si e com a lâmina basal

A Figura 1-23 resume os principais aspectos sobre as moléculas de adesão celular e as junções celulares. Um epitélio é uma camada contínua de células polarizadas suportado por uma membrana basal. A natureza polarizada de um epitélio depende das junções de oclusão que separam as células polarizadas em regiões apicais e basolaterais. As junções de oclusão controlam a via paracelular de solutos, íons e água. As junções de oclusão formam um cinturão ao redor da circunferência de cada célula.

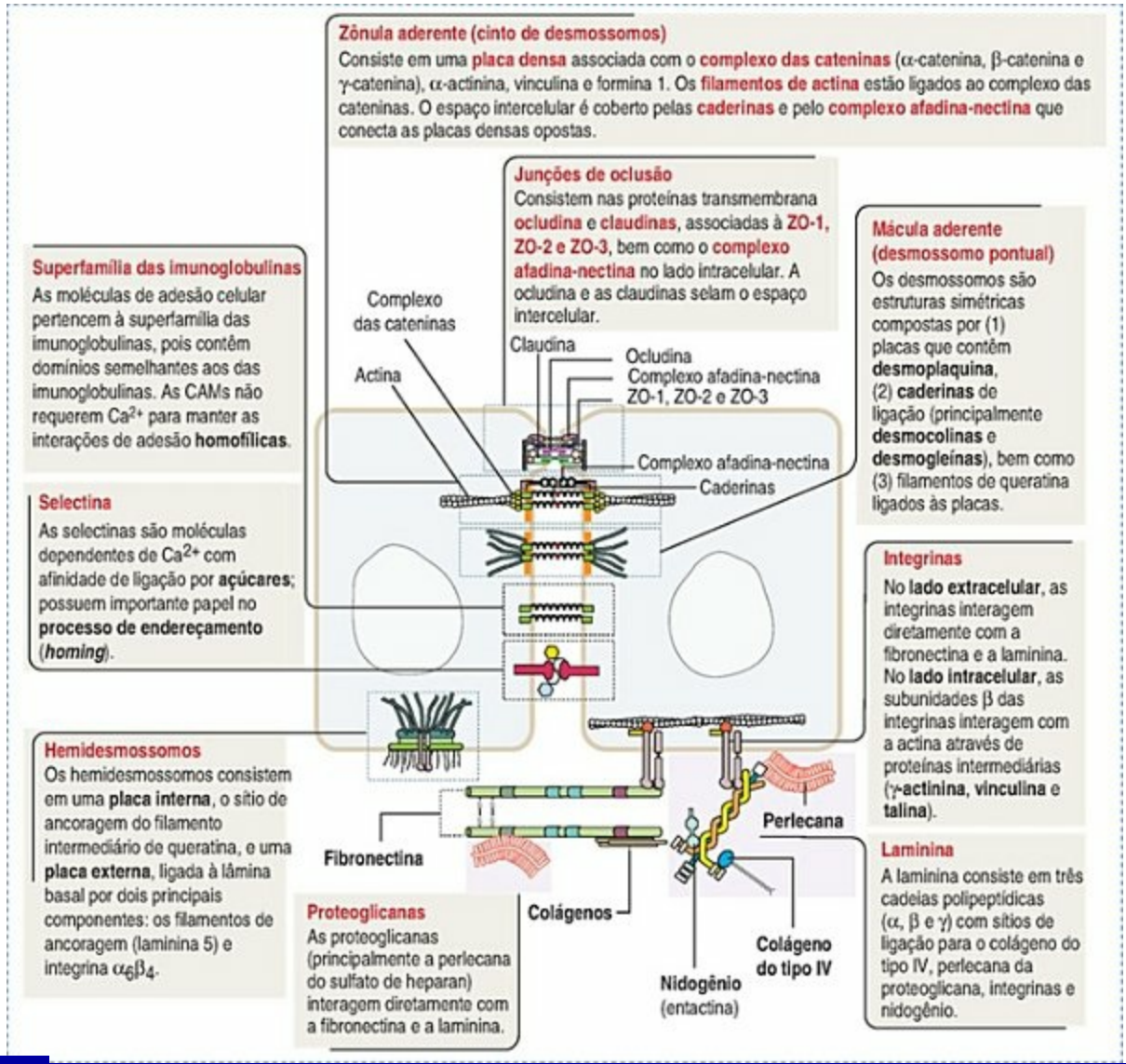


Figura 1-23 Resumo das junções celulares e moléculas de adesão celular

As células endoteliais, que constituem um epitélio simples pavimentoso, são ligadas por junções de oclusão e desmossomos pontuais fortemente regulados para manter a integridade do endotélio e proteger os vasos da permeabilidade não regulada, inflamação e reações que podem levar à coagulação sanguínea no lúmen dos vasos (Cap. 12, Sistema Cardiovascular). Os leucócitos alcançam o sítio de infecção através da adesão à superfície das células endoteliais e migram através do endotélio até os tecidos subjacentes por um mecanismo denominado **diapedese**. Os leucócitos encontram seu caminho através das junções endoteliais célula-célula após ancorarem em células endoteliais ativadas ou em repouso através das moléculas de adesão celular ICAM-1 e VCAM-1 (Fig. 1-10). A ICAM-1 e a VCAM-1 se ligam às subunidades β_2 e β_1 das integrinas nos leucócitos (Fig. 1-12).

A natureza coesiva do epitélio depende de três fatores: junções celulares, moléculas de adesão celular em geral e interação das integrinas com a matriz extracelular, produzida por grande número de fibroblastos. A lâmina basal é essencial à diferenciação das células epiteliais durante a embriogênese.

Observe na Figura 1-23 que:

1. O domínio basal das células epiteliais interage com a lâmina basal através dos hemidesmossomos e integrinas. Os hemidesmossomos, denominados assim devido à sua aparência semelhante a um meio desmossomo nas micrografias eletrônicas, estão ancorados à lâmina basal na parte exterior da célula e a uma rede de filamentos intermediários de queratina dentro da célula através de complexos placa-placa. Mutações nos componentes dos hemidesmossomos causam graves bolhas na pele como resultado da ruptura da integridade molecular do ancoramento.
2. As integrinas interagem diretamente com a laminina e a fibronectina, em particular com o domínio RGD, ao qual as integrinas se ligam. Dentro da célula, as integrinas interagem com microfilamentos de actinas. As integrinas conectam o ambiente extracelular com o meio intracelular. Observa-se que algumas proteínas ADAM podem utilizar seu domínio desintegrina para impedir a ligação das integrinas aos ligantes presentes na matriz extracelular.
3. Os colágenos e proteoglicanas não interagem diretamente com o domínio basal das células epiteliais. Em vez disso, tal interação é mediada pela laminina e fibronectina, que contêm sítios específicos para a ligação de colágenos, a proteoglicana perlecana e nidogênio.
4. Os domínios laterais das células epiteliais adjacentes se comunicam através de junções comunicantes (não mostrado na Fig. 1-23). Diferentemente das junções oclusivas e dos desmossomos em cinturão e pontuais, as junções comunicantes não são dispositivos de ancoragem. Elas consistem em canais intercelulares que conectam o citoplasma de células adjacentes. São junções de comunicação.
5. As caderinas e o complexo afadina-nectina estão presentes nas junções de oclusão e na zônula aderente. Os microfilamentos de actina estão associados a essas duas junções.

CITOESQUELETO

O citoesqueleto é uma rede tridimensional de proteínas distribuídas por todo o citoplasma das células eucariotas.

O citoesqueleto tem funções:

1. No **movimento celular** (rolamento das células sanguíneas pelas paredes dos vasos sanguíneos, migração de fibroblastos durante a cicatrização e movimento celular durante o desenvolvimento embriogênico)
2. **No suporte e resistência da célula**
3. **Na fagocitose**

4. **Na citocinese**
5. **Na aderência célula-célula e célula-matriz extracelular**
6. **Nas alterações do formato celular**

Os componentes do citoesqueleto foram originalmente identificados por **microscopia eletrônica**. Esses estudos iniciais descreveram um sistema citoplasmático de "cabos" que se classificaram dentro de três grupos, de acordo com o tamanho, como os seguintes:

1. **Microfilamentos** (7 nm de espessura)
2. **Filamentos intermediários** (10 nm de espessura)
3. **Microtúbulos** (25 nm de diâmetro)

Os estudos bioquímicos envolvendo a extração das proteínas do citoesqueleto da célula com detergentes e sais, bem como tradução *in vitro* de RNAm específicos, mostraram que cada classe de filamentos apresenta uma organização proteica única. Ao serem purificadas, as proteínas do citoesqueleto foram utilizadas como antígenos para a produção de anticorpos, utilizados em seguida como ferramentas para a localização de diferentes proteínas do citoesqueleto celular. A **localização imunocitoquímica** das proteínas do citoesqueleto (Fig. 1-24) e o **tratamento da célula com diferentes agentes químicos** que rompem a organização normal do citoesqueleto são considerados instrumentos para o entendimento da organização e funcionamento do citoesqueleto.

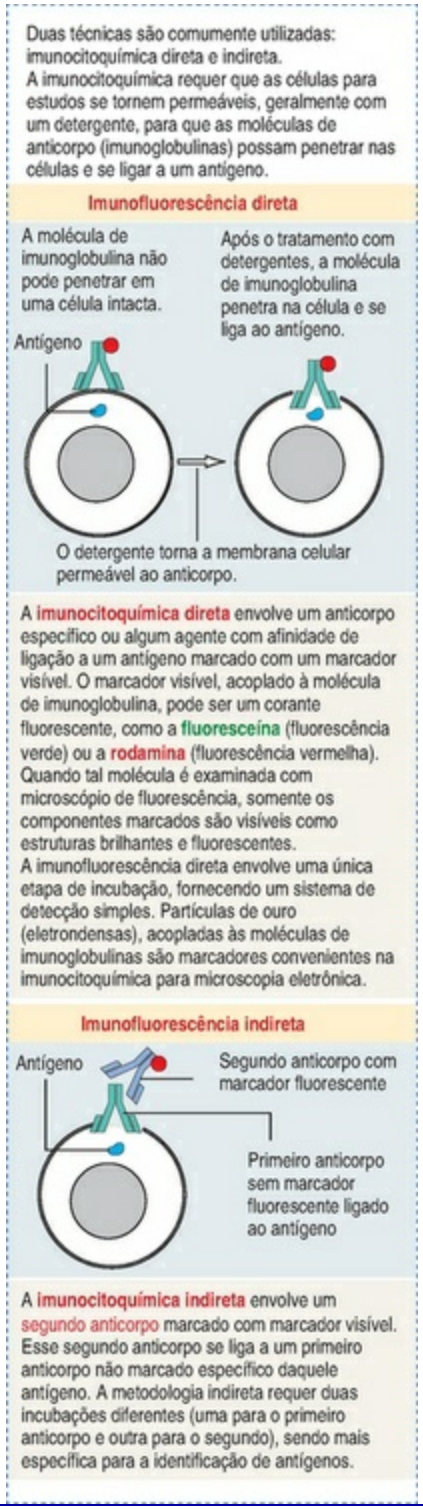


Figura 1-24 Imunocitoquímica

Microfilamentos

O principal componente dos microfilamentos é a **actina**. Os filamentos de actina são compostos por monômeros globulares (**actina G**, 42 kDa), que polimeriza formando filamentos helicoidais e assimétricos (**actina F**).

A actina é um componente abundante e versátil do citoesqueleto que forma ligações estáticas e contráteis, bem como redes filamentosas específicas para a ligação de proteínas de ligação de actina, bem como sua localização e função distintas para a

célula. Os filamentos de actina F estão presentes nas microvilosidades intestinais (Fig. 1-25), nas células epiteliais renais (borda em escova) e nos estereocílios das células capilares da orelha interna.

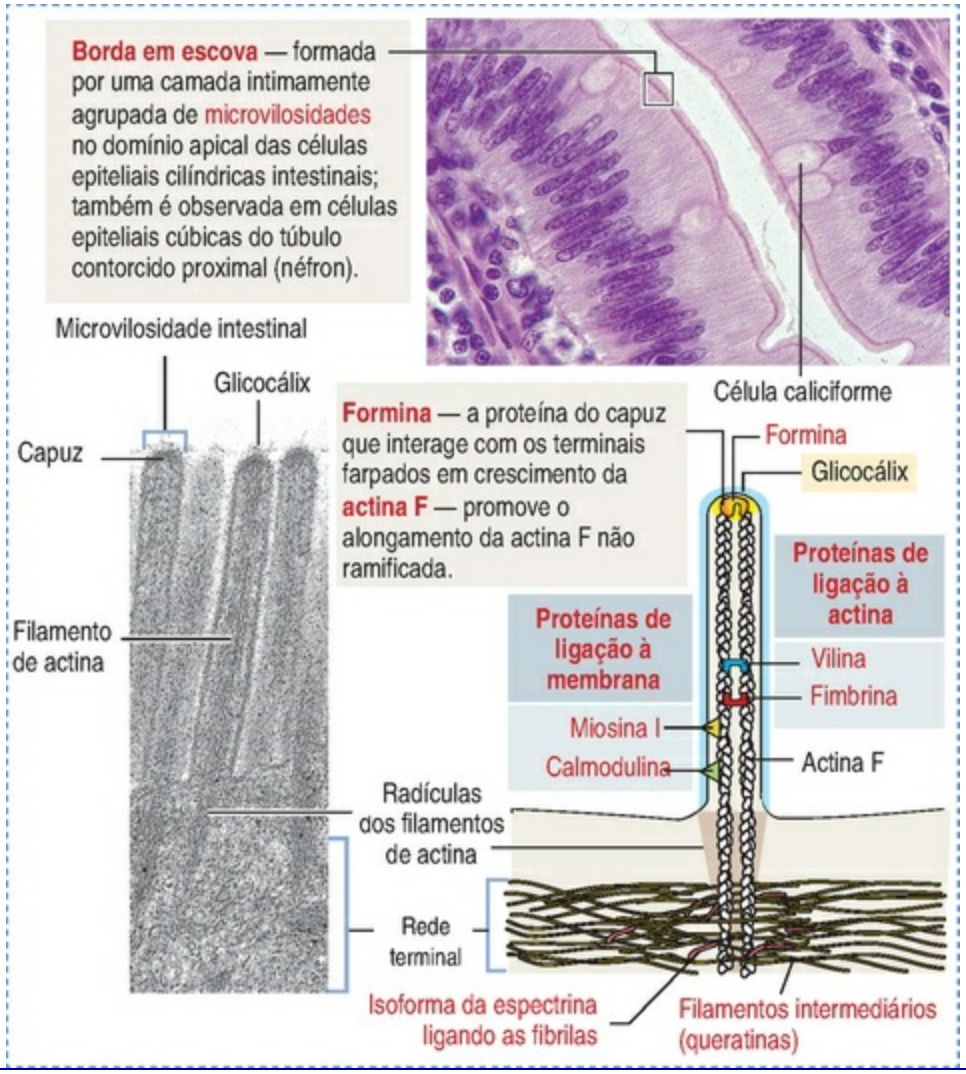


Figura 1-25 Feixes de actina F formam o eixo das microvilosidades intestinais

Já sabemos que a porção intracelular das moléculas de adesão celular, caderinas e integrina β_1 interage com a actina F através de proteínas de ligação (Figs. 1-8 e 1-11). Como discutido no Capítulo 6, Sangue e Hematopoese, a actina — juntamente com a espectrina — forma uma rede filamentosa na face interna da membrana celular dos eritrócitos crucial à manutenção do formato e integridade dos eritrócitos. A **espectrina** é um tetrâmero que consiste em duas cadeias polipeptídicas (α e β).

O crescimento dos filamentos de actina pode ocorrer em ambas as extremidades; entretanto, uma extremidade (a "**extremidade farpada**" ou **mais**) cresce mais rapidamente que a outra (a "**extremidade pontiaguda**" ou **menos**). Os termos correspondem à aparência de ponta de flecha da cabeça de miosina associada, em determinado ângulo, à actina. Os filamentos de actina podem se ramificar na **borda de condução** (**lamelipódios**) das células envolvidas tanto na motilidade quanto na interação com outros tipos celulares. A ramificação da actina F é iniciada na lateral de

um filamento de actina preexistente pela **Arp2/3** (**proteína relacionada à actina**), um complexo de nucleação de actina de sete proteínas (Fig. 1-26). A **formina** regula a organização da actina não ramificada nas protrusões celulares, tais como nas microvilosidades intestinais (Fig. 1-25).

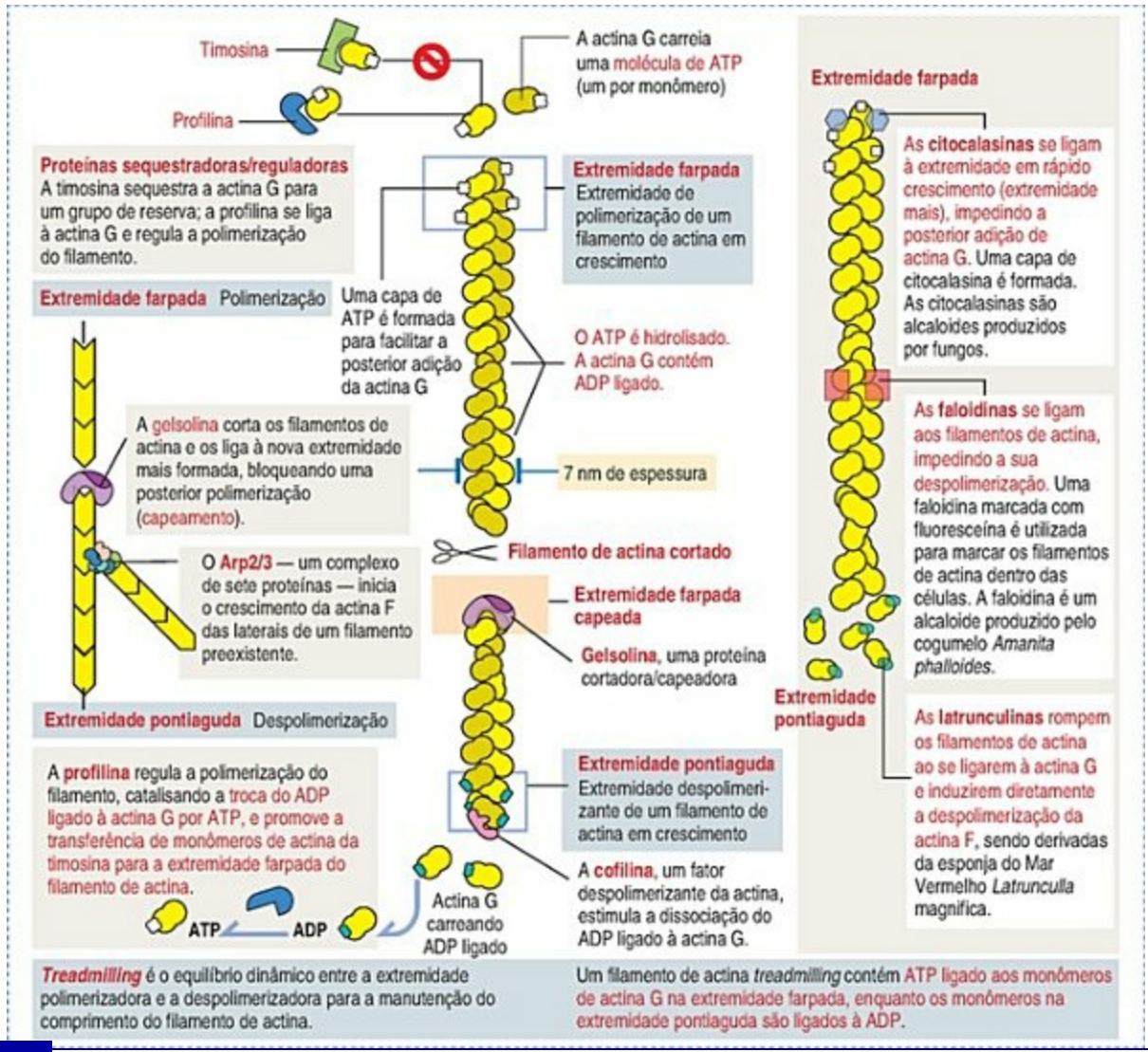


Figura 1-26 Papel das proteínas de ligação à actina na polimerização e despolimerização da actina F

Os monômeros de actina possuem um sítio de ligação para o trifosfato de adenosina (**ATP**), o qual é hidrolisado em difosfato de adenosina (**ADP**) à medida que a polimerização progride. **A polimerização da actina é dependente de ATP** (**Quadro 1-E**).

Quadro 1-E Microfilamentos

- Os **microfilamentos** são formados por **actina G**, monômeros globulares, que polimerizam na presença de **ATP** em um polímero filamentoso longo, a **actina F**, que possui **7 nm de espessura**.
- A actina F apresenta polaridade distinta: uma **extremidade farpada ou de polimerização** e uma **extremidade pontiaguda ou de despolimerização**. A **profilina** desempenha dois papéis: rompe a actina F e regula a montagem

da actina F ao catalisar a troca do ADP associado à actina G por ATP. A cofilina é um fator despolimerizante. O **complexo Arp2/3** inicia a ramificação da actina F.

• *Treadmilling* é o equilíbrio dinâmico entre a extremidade polimerizadora e a despolimerizadora da actina F.

A cinética da polimerização da actina envolve um mecanismo conhecido como ***treadmilling*** (**fluxo de renovação**): **os monômeros de actina G montados em uma extremidade do filamento simultaneamente são desmontados na outra extremidade** (Fig. 1-26). Quatro tipos de proteína controlam o *treadmilling* (Fig. 1-26):

1. A **timosina** sequestra grupos de monômeros de actina G dentro das células.
2. A **profilina** interrompe a nucleação da actina G e promove o crescimento da actina F na extremidade farpada. A profilina pode favorecer a montagem de actina G monomérica nos filamentos ao facilitar a troca do ADP associado por ATP. **Somente os monômeros de actina com ATP** podem ser agrupados para formar o filamento.
3. A **cofilina** (também conhecida como fator de despolimerização da actina) dispara a despolimerização da actina com ADP associado na extremidade pontiaguda. Semelhantemente à profilina e à timosina, a cofilina forma um complexo dimérico com a actina G.
4. A **gelsolina** possui um papel duplo: é uma **proteína de capeamento** e impede a perda e a adição de monômeros de actina, sendo, ainda, uma **proteína de corte**. Na presença de Ca^{2+}, a gelsolina fragmenta os filamentos de actina e permanece associada à extremidade farpada, formando uma capa que impede o posterior crescimento do filamento.

A montagem dos monômeros de actina G em filamentos e a organização desses filamentos em feixes espessos são controladas por diferentes tipos de **proteína de ligação de actina ou relacionada à actina**. Um feixe paralelo de filamentos de actina não ramificados, formando o núcleo da **microvilosidade**, é mantido junto pelas proteínas de ligação da actina **vilina** e **fimbrina**. Braços laterais de miosina I e a proteína de ligação de Ca^{2+} **calmodulina** ancoram o feixe à membrana plasmática (Fig. 1-25).

A Arp2/3 e proteínas regulatórias adicionais formam o complexo de nucleação para a montagem dos **filamentos de actina ramificados** que ocorre na extremidade dianteira de uma célula durante a motilidade celular. Na microvilosidade, as **forminas** (proteínas com os domínios homólogos à formina altamente conservados FH1 e FH2), em vez do complexo Arp2/3, parecem regular o alongamento dos **filamentos de actina não ramificados**, enquanto permanecem associados à extremidade farpada (**Quadro 1-E**). As forminas estão localizadas na ponta das microvilosidades, na **região capeada** (Fig. 1-25).

Pacientes do sexo masculino com defeito nas proteínas que ativam o complexo Arp2/3 — principalmente as proteínas da família das proteínas da **síndrome de Wiskott-Aldrich** (**WASP**) — apresentam infecções respiratórias recorrentes devido a imunodeficiência hereditária, trombocitopenia (contagem de plaquetas baixa) desde o nascimento e eczema dérmico após o primeiro mês de vida (**Quadro 1-F**). A mutação é herdada da mãe, um carreador sadio do gene defeituoso.

Quadro 1-F Síndrome de Wiskott-Aldrich

- O complexo Arp2/3 é necessário à nucleação da montagem de redes ramificadas de filamentos de actina. A função das células fagocíticas e das plaquetas depende de um citoesqueleto funcional de actina.
- Diferentes proteínas ativam o complexo Arp2/3. Sem essas proteínas, o complexo Arp2/3 fica inativo.
- As duas principais proteínas que se ligam e ativam o complexo Arp2/3 incluem a família da **proteína da síndrome de Wiskot-Aldrich** (**WASP**), formada por inúmeros membros (WASP, WASP neuronal [N-WASP] e SCAR/WAVE 1-3 [**s**upressor do receptor de AMP**c**/proteína homóloga da família **WA**SP, **ve**rprolina, 1-3]). Outros membros pertencem à família da cortactina, com a cortactina e a proteína específica hematopoética.
- As mutações no gene *WASP*, presentes no cromossomo X, são caracterizadas por **infecções respiratórias recorrentes** (função defeituosa das células T e B), **redução no número de plaquetas** (trombocitopenia) que provoca aumento da suscetibilidade ao sangramento e **eczema da pele**. **Apenas os indivíduos do sexo masculino são afetados pela síndrome de Wiskott-Aldrich**.

As microvilosidades e os estereocílios são estruturas comparáveis, embora haja diferenças no comprimento e número dos filamentos de actina: as **microvilosidades intestinais** são 1 a 2 μm mais longas, 0,1 μm mais largas e consistem em 20 a 30 feixes de filamentos de actina; **os estereocílios das células pilosas da orelha interna** possuem formato cônico na base, o comprimento varia entre 1,5 a 5,5 μm e cada feixe de actina contém aproximadamente 900 filamentos. As células pilosas são extremamente sensíveis ao deslocamento mecânico, e o menor movimento dos estereocílios é amplificado em alterações no potencial elétrico transmitidas ao cérebro. Estudamos as células pilosas da orelha interna no Capítulo 9, Órgãos Sensorias: Visão e Audição.

Microtúbulos

Os microtúbulos são compostos por **dímeros de tubulinas** (Fig. 1-27; **Quadro 1-G**). Cada dímero de tubulina consiste em duas moléculas de tubulina fortemente ligadas: a **α-tubulina** e a **β-tubulina**. As subunidades de tubulina estão arrumadas em fileiras longitudinais denominadas **protofilamentos**. Treze protofilamentos se associam lado a lado para formar um cilindro com núcleo oco, o **microtúbulo**. O diâmetro de um microtúbulo é de **25 nm**.

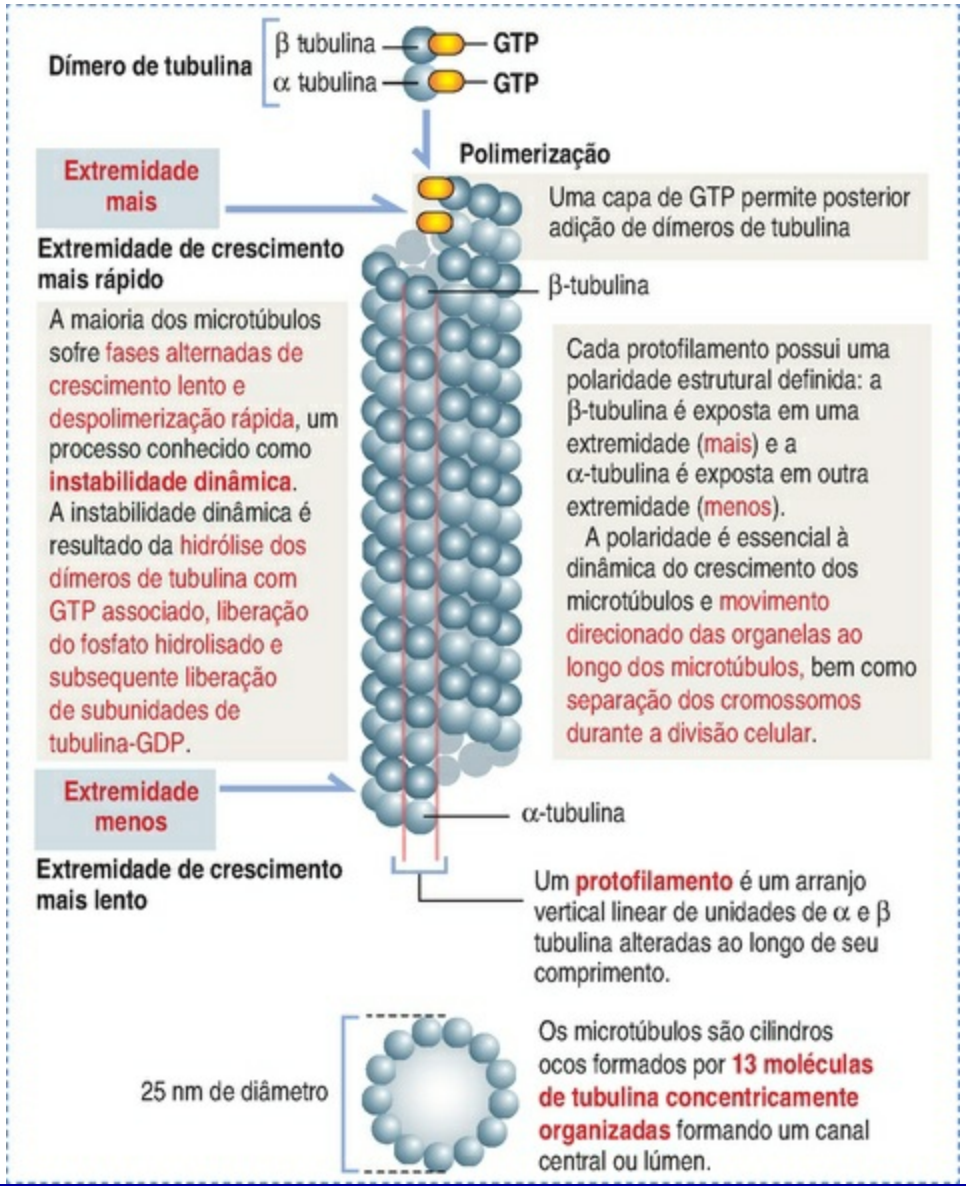


Figura 1-27 Polimerização dos microtúbulos

Quadro 1-G Microtúbulos

- Os **microtúbulos** são formados pelos **dímeros de tubulina α e β**, que polimerizam na presença de **GTP**, em fileiras longitudinais de **protofilamentos**. Treze protofilamentos formam um cilindro ou microtúbulo de **25 nm de diâmetro**.
- Os microtúbulos apresentam polaridade distinta: uma **extremidade mais** ou **polimerizadora** e uma **extremidade menos** ou **despolimerizadora**.
- Os microtúbulos sofrem fases alternadas de crescimento lento e rápida despolimerização, um processo conhecido como **instabilidade dinâmica**.
- **Centríolos**, **corpúsculos basais**, bem como **axonemas** dos cílios e flagelos, contêm um arranjo preciso de microtúbulos.
- A **quinesina** e a **dineína citoplasmática**, duas proteínas motoras moleculares, usam os microtúbulos como trilhos para o **transporte de cargas vesiculares e não vesiculares**.

Assim como os filamentos de actina, os microtúbulos são estruturalmente **polarizados**. Os microtúbulos possuem **extremidade mais** (***plus***), que cresce mais rapidamente do que a **extremidade menos** (***minus***) (Fig. 1-27).

Diferentemente dos filamentos de actina, a maioria dos microtúbulos parece sofrer **fases alternadas de crescimento lento e de rápida despolimerização**. Esse processo, denominado instabilidade dinâmica, consiste em três etapas principais: (1) uma **fase de polimerização**, na qual as subunidades de tubulina-GTP adicionadas à extremidade mais do microtúbulo e um **capuz de GTP** é montado para facilitar o crescimento subsequente; (2) **liberação de fosfato hidrolisado** (**Pi**) do GTP associado à tubulina; (3) uma **fase de despolimerização**, na qual as subunidades de tubulina-GDP são liberadas da extremidade menos na mesma velocidade. A frequência de transição da polimerização até a despolimerização é conhecida como *catástofre*, e a frequência de transição da despolimerização até a polimerização é conhecida como *resgate*.

A estabilidade dos microtúbulos pode ser modificada pelas **proteínas associadas aos microtúbulos (MAPs**), classificadas em dois grupos: (1) MAPs clássicas, como MAP1A, MAP1B, MAP2 e tau; e (2) MAPs não clássicas, como Lis1 e membros da família DCX. As MAPs estabilizam os microtúbulos através da fosforilação/desfosforilação. No Capítulo 7, Tecido Nervoso, discutimos a importância da fosforilação pela tau e defosforilação na **doença de Alzheimer**. A falta da expressão de Lis1 causa um grave distúrbio no desenvolvimento cerebral denominado **lisencefalia**.

Centrossomo: um centro organizador dos microtúbulos

Um centrossomo apresenta três funções principais: (1) promove a nucleação para polimerização das subunidades de tubulina em microtúbulos, (2) organiza os microtúbulos em unidades funcionais e (3) se duplica a cada ciclo celular.

Um centrossomo é composto por um **par de centríolos** envoltos por **material pericentriolar**, uma substância amorfa, eletrondensa, rica em proteínas, como a pericentrina e a γ-tubulina.

Os centrossomos são parte do **centro mitótico**, os quais, juntamente com o **fuso mitótico**, constituem o **aparelho mitótico** (ou **meiótico**) (Fig. 1-28). Um centríolo é um pequeno cilindro (0,2 μm de largura e 0,4 μm de comprimento) composto por **nove tríades de microtúbulos** em um arranjo helicoidal. Ao contrário da maioria dos microtúbulos citoplasmáticos, os quais possuem instabilidade dinâmica, os microtúbulos centriolares são muito estáveis.

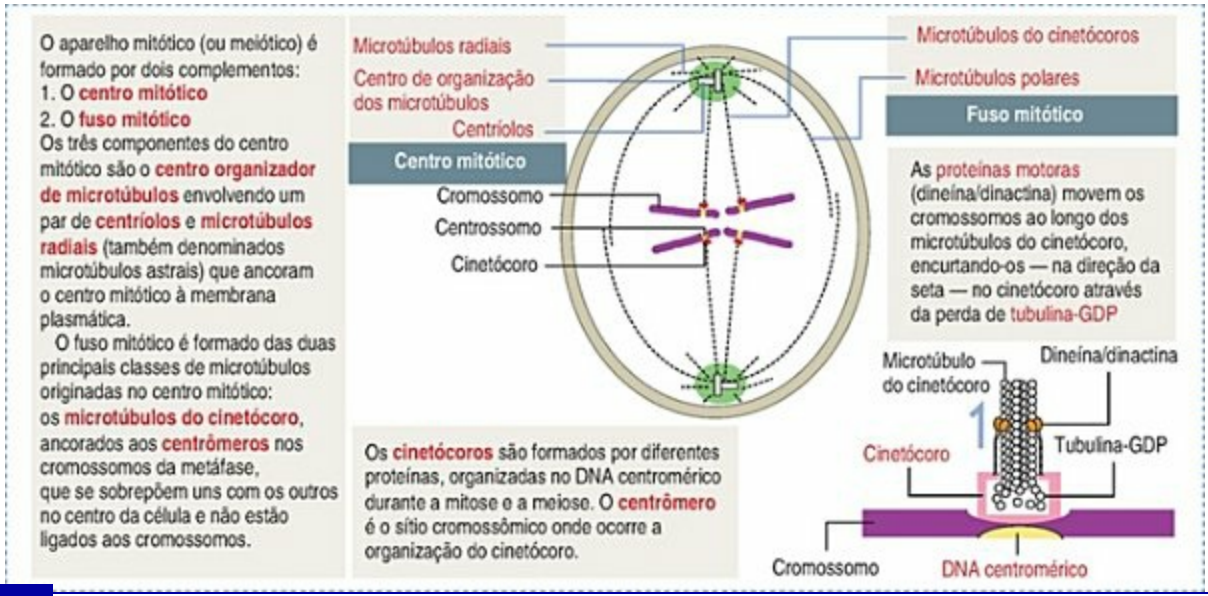


Figura 1-28 Aparelho mitótico

Durante a intérfase, os centríolos são orientados para ficar em ângulo reto em relação uns aos outros. Antes da mitose, os centríolos replicam, formando **dois pares**. Durante a mitose, cada par pode ser encontrado nos polos opostos da célula, onde direcionam a formação do **fuso mitótico** ou **meiótico**.

Existem três tipos de microtúbulos que se estendem dos centrossomos: **microtúbulos astrais** ou **radiais**, que ancoram cada centrossomo à membrana plasmática; **microtúbulos do cinetócoro**, que ligam o cinetócoro associado ao cromossomo aos centrossomos; os **microtúbulos polares**, que se estendem dos dois polos do fuso onde os centrossomos opostos estão localizados (Fig. 1-28). Se os cinetócoros falham na sua organização, os cromossomos não podem se segregar de maneira correta (**Quadro 1-H**).

Quadro 1-H Diferenças entre centrômeros e cinetócoros

- Os termos *centrômero* e *cinetócoro* geralmente são utilizados como sinônimos, porém não significam a mesma coisa.
- O **centrômero** (não o centrossomo) é o sítio cromossômico associado aos microtúbulos do fuso. Os centrômeros podem ser reconhecidos citologicamente como uma região estreita de cromatina nos cromossomos metafásicos conhecida como **contrição primária**, onde o DNA centromérico está presente.
- O **cinetócoro** é formado de proteínas montadas na cromatina centromérica de uma cromátide irmã. **A montagem do cinetócoro depende exclusivamente da presença de sequências no DNA centromérico**. O centrômero e o cinetócoro medeiam a ligação dos microtúbulos do cinetócoro ao fuso.

O **material pericentriolar** contém um **complexo de anéis de γ-tubulina** e muitas proteínas, como a **pericentrina**. Cada complexo de anéis de γ-tubulina é o sítio de nucleação ou alvo para a polimerização e crescimento de um microtúbulo. Os centríolos não possuem papel direto na nucleação dos microtúbulos no centrossomo. Os dímeros de tubulina se associam ao anel de γ-tubulina através das subunidades de α-tubulina.

Consequentemente, a extremidade menos de cada microtúbulo aponta para o centrossomo; a extremidade mais, em crescimento, está orientada para fora, livre no citoplasma.

Microtúbulos nos cílios e flagelos

Os centríolos dão origem a **corpúsculos basais** estruturalmente semelhantes, os quais são o ponto de origem de crescimento dos cílios (Fig. 1-5) e flagelos. Um defeito na montagem dos corpúsculos basais e cílios, causado pelo transporte anormal de proteínas ciliares, resulta na **síndrome de Bardet-Biedl** (**Quadro 1-I**). Os cílios e flagelos são extensões citoplasmáticas móveis que contêm um núcleo de microtúbulos denominado **axonema** (Fig. 1-29), formado por nove pares de microtúbulos periféricos que envolvem um par central de microtúbulos, arranjo conhecido como configuração **9 + 2** (**Quadro 1-J**).

Quadro 1-I Síndrome de Bardet-Biedl

- A síndrome de Bardet-Biedl (BBS) é um distúrbio pleiotrópico (multissistêmico) que consiste em distrofia da retina relacionada com idade, obesidade, polidactilia, displasia renal, anormalidades no trato reprodutor e dificuldade de aprendizado.
- A BBS é um distúrbio dos **corpúsculos basais** e dos **cílios** resultante **de função de transporte baseada nos microtúbulos defeituosa (transporte intraciliar)**, necessária à montagem, manutenção e função dos corpúsculos basais, cílios e flagelos **(transporte intraflagelar)**.
- Oito genes BBS (*BBS1-8*) foram identificados. Contudo, o grau de variabilidade clínica na BBS ainda não foi totalmente explicado.

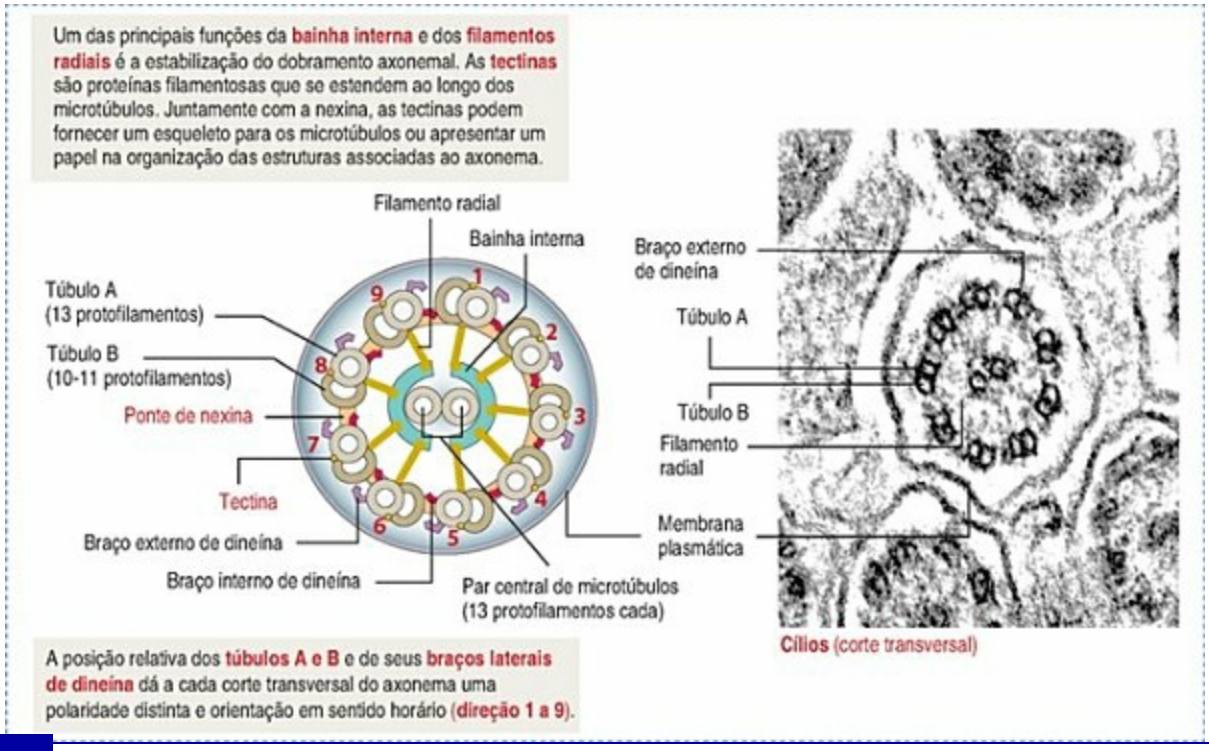


Figura 1-29 Axonema

Quadro 1-J Principais componentes dos axonemas ciliar e flagelar

- **Microtúbulos**: principal componente do axonema. As proteínas motoras usam os microtúbulos do axonema como trilho para o transporte de carga intraciliar ou o intraflagelar. O transporte axonal baseado nos microtúbulos também depende das proteínas motoras.
- **Tectinas**: proteínas semelhantes aos filamentos intermediários que se estendem ao longo do comprimento dos microtúbulos do axonema e, presumivelmente, adicionam força mecânica ao axonema.
- **Braços de dineína**: ATPase responsável pelos movimentos ciliar e flagelar. As cabeças ficam em contato com os microtúbulos externos adjacentes a uma distância periódica e se movem entre eles.
- **Pontes de nexina**: arrumação que parece um cinturão estabilizando os nove pares concêntricos externos de microtúbulos.
- **Filamentos radiais**: projetam-se de cada um dos nove pares externos de microtúbulos para a bainha interna em torno do par central.
- **Bainha interna**: estrutura que envolve o par central de microtúbulos, em contato com a extremidade globular e os filamentos radiais.

Cada par periférico é formado por um microtúbulo completo (denominado **túbulo A** com **13 protofilamentos**), que compartilha sua parede com um segundo microtúbulo parcialmente completo (denominado **túbulo B**, com **10** ou **11 protofilamentos**). Estendendo-se para dentro do túbulo A, estão os **filamentos radiais** que se inserem em uma **bainha interna** amorfa que envolve o par central de microtúbulos. Os pares periféricos adjacentes são ligados pela proteína **nexina**.

Projetando-se a partir das laterais do túbulo A, existem conjuntos de braços proteicos: os **braços internos** e **os externos de dineína**, uma adenosina trifosfatase (ATPase) associada ao microtúbulo. Na presença de ATP, o deslizamento dos pares periféricos uns sobre os outros promove o dobramento dos cílios e flagelos. O deslizamento e o dobramento constituem os eventos básicos da sua motilidade.

Significado clínico: drogas direcionadas aos microtúbulos e esterilidade

Dois grupos de drogas antimitóticas atuam nos microtúbulos: os **agentes desestabilizadores de microtúbulos**, que inibem a polimerização dos microtúbulos, e os **agentes estabilizadores de microtúbulos**, que afetam a função dos microtúbulos ao suprimirem a instabilidade dinâmica.

O primeiro grupo consiste em **colchicina**, **colcemida**, **vincristina** e **vimblastina**, que se ligam à tubulina e inibem a polimerização dos microtúbulos, bloqueando a mitose. A colchicina é utilizada clinicamente para o tratamento de gota. A vincristina e a vimblastina, obtidas de alcaloides isolados das folhas da planta *vinca*, foram utilizadas com sucesso em malignidades hematológicas infantis (leucemia). A neurotoxicidade — resultante da interrupção do fluxo axonal dependente de microtúbulos (perda dos microtúbulos e ligação das proteínas motoras a microtúbulos) — e mielossupressão são dois efeitos colaterais das drogas que têm os microtúbulos como alvo.

O segundo grupo inclui o **taxol** (isolado da casca da árvore do teixo) com efeito oposto: ele estabiliza os microtúbulos em vez de inibir sua polimerização (Fig. 1-30). O paclitaxel (taxol) vem sendo amplamente utilizado para o tratamento dos cânceres de mama e ovário. Assim como os alcaloides da *vinca*, seus principais efeitos são a neurotoxicidade e a supressão da hematopoese.

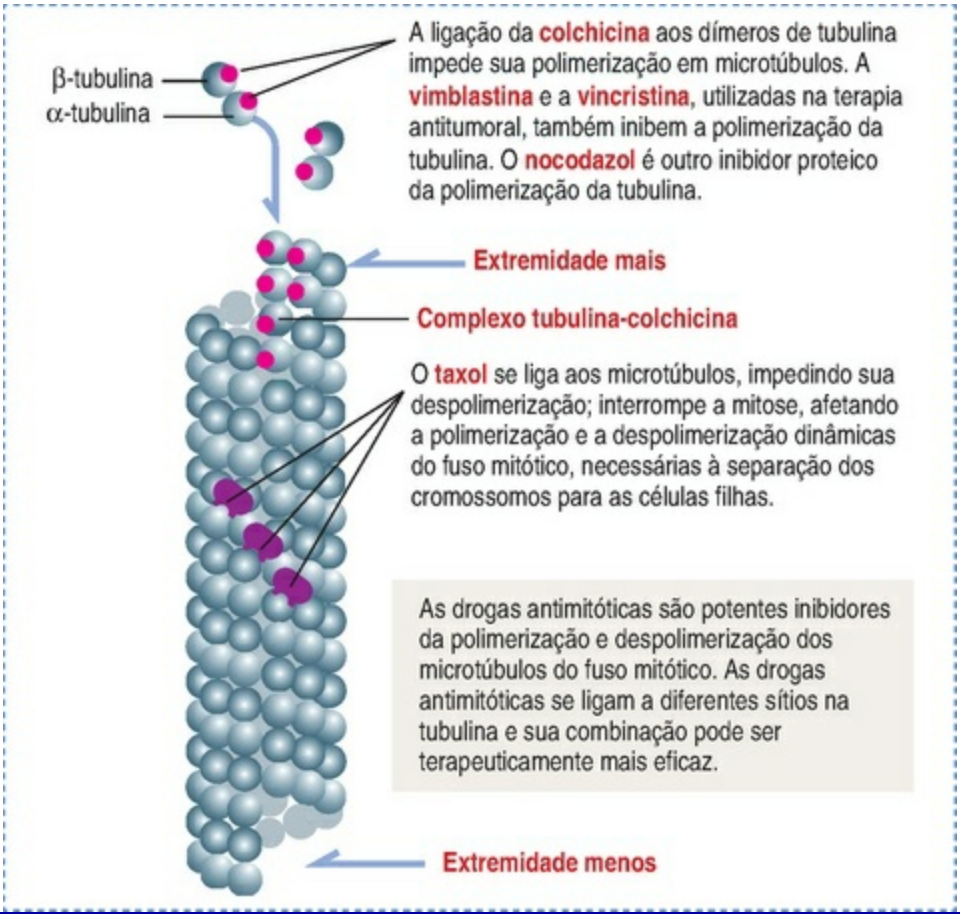


Figura 1-30 Agentes que impedem a função dos microtúbulos

A **síndrome de Kartagener** é um distúrbio autossômico recessivo frequentemente associado à **bronquiectasia** (dilatação permanente dos brônquios e bronquíolos) e **esterilidade** em indivíduos do sexo masculino.

Essa síndrome é o resultado de anormalidades estruturais no axonema (**dineína ausente ou defeituosa**) que impedem a desobstrução mucociliar nas vias aéreas (levando a infecções persistentes), bem como reduzem a motilidade do espermatozoide e o transporte do ovo na tuba uterina (causando esterilidade).

Microtúbulos — trilhos do citoesqueleto para o transporte de cargas potencializado pelas proteínas motoras

O transporte de vesículas e cargas não vesiculares ocorre ao longo dos microtúbulos e filamentos de actina F. Motores moleculares específicos, associados aos microtúbulos e à actina F mobilizam as cargas para sítios intracelulares específicos. **Os motores moleculares baseados em microtúbulos específicos consistem na quinesina e dineína citoplasmática** para o transporte em **grandes distâncias**. Os **motores moleculares baseados na actina F são** as **miosinas não convencionais, miosina Va e VIIa**, para o transporte de cargas em **curtas distâncias**. Discutimos outros aspectos do mecanismo de transporte, com base na actina F durante o transporte dos **melanossomas**, no Capítulo 11, Sistema Tegumentar.

Três exemplos de transporte de cargas baseados nos microtúbulos nos sistemas de mamíferos são (**Quadro 1-K**):

1. **Transporte anoxonemal**, consistindo nos flagelos (**transporte intraflagelar**) e cílios (**transporte intraciliar**) (Fig. 1-31). Durante o transporte axonemal, as partículas são mobilizadas pela quinesina e dineína citoplasmática ao longo dos pares de microtúbulos do axonema. O transporte axonemal defeituoso resulta em organização anormal dos cílios e flagelos, como na **doença renal policística**, **degeneração da retina**, **disfunção ciliar respiratória** e **falta do desenvolvimento da cauda do espermatozoide**. Como indicado anteriormente (**Quadro 1-H**), a **síndrome de Bardet-Biedl** é um distúrbio causado pela disfunção nos corpúsculos basais/ciliares secundários à função defeituosa do transporte baseado nos microtúbulos.
2. **Transporte axonal**, ao longo dos axônios dos neurônios (Fig. 1-31).
3. **Transporte intramanchete**, ao longo dos microtúbulos de uma estrutura microtubular transitória, a manchete, organizada durante o alongamento da cabeça das espermátides (Cap. 20, Espermatogênese).

Quadro 1-K Transporte de carga baseado nos microtúbulos através de proteínas motoras

- Os microtúbulos participam do tráfego intracelular de materiais ou cargas vesiculares e não vesiculares.
- As proteínas motoras moleculares, como a **quinesina** e a **dineína citoplasmática**, medeiam o **transporte de cargas em longas distâncias**, enquanto o **transporte a curtas distâncias** ocorre pelos filamentos de actina.
- Existem três principais sistemas de transporte baseados nos microtúbulos: (1) **transporte axonemal**, incluindo **transporte intraciliar** e **transporte intraflagelar**; (2) **transporte axonal**; e (3) **transporte intramanchete**.
- O **transporte axonemal** é essencial para a liberação de dímeros de tubulina e outras moléculas para a extremidade distal polimerizadora dos microtúbulos dos cílios flagelos. **Os axonemas são originados dos corpúsculos basais, estruturas que contêm microtúbulos derivados dos centríolos**.
- O **transporte axonal** é crucial para o tráfego de vesículas que contêm neurotransmissores para as sinapses neuronais.
- O **transporte intramanchete** é necessário para **eventos morfogenéticos durante o desenvolvimento do espermatozoide**. A **manchete** é uma **estrutura transitória de microtúbulos** associada ao **anel perinuclear** que surge durante o alongamento da cabeça espermátide e depois se dissocia.

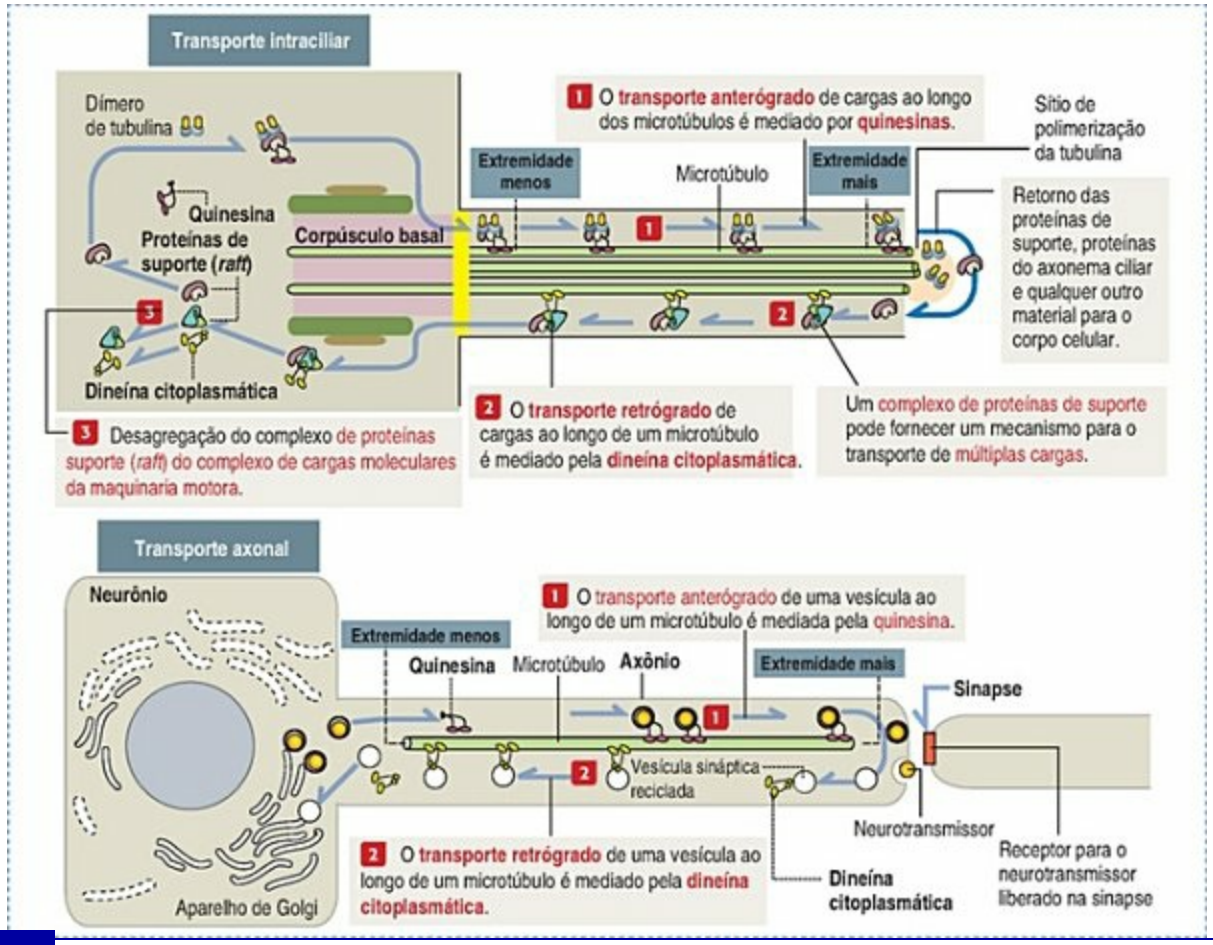


Figura 1-31 Transporte de carga axonal e intraciliar

Transporte axonal

Os axônios são extensões citoplasmáticas dos neurônios, responsáveis pela condução de impulsos nervosos. Vesículas revestidas por membrana contendo **neurotransmissores** produzidos no corpo celular do neurônio viajam para a porção terminal do axônio, onde o conteúdo da vesícula é liberado na **sinapse**.

Os feixes de microtúbulos formam trilhos dentro do axônio para carrear essas vesículas. As vesículas são transportadas por duas proteínas motoras (Fig. 1-31):

1. **Quinesina**
2. **Dineína citoplasmática**

As **quinesinas** e as **dineínas citoplasmáticas** participam de dois tipos de movimento de transporte intracelular:

1. **Movimento saltatório**, definido pelo movimento contínuo e randômico das mitocôndrias e vesículas.
2. **Transporte axonal**, um movimento intracelular mais direto das estruturas envolvidas por membrana.

As quinesinas e as dineínas citoplasmáticas possuem duas cabeças de ligação ao ATP e uma cauda. A energia deriva da contínua hidrólise do ATP pela ATPase presente nas cabeças. Os domínios das cabeças interagem com os microtúbulos, e a cauda se liga a sítios específicos para receptores presentes na superfície das vesículas e organelas.

A quinesina usa a energia da hidrólise do ATP para movimentar as vesículas do corpo celular dos neurônios até a porção terminal do axônio (**transporte anterógrado**). A dineína citoplasmática também usa o ATP como fonte de energia para movimentar as vesículas na direção oposta (**transporte retrógrado**).

A família da miosina se associa com a actina F para formar estruturas contráteis

Os membros da família de proteínas miosinas se ligam e hidrolisam o ATP a fim de fornecer energia para seu movimento, ao longo dos filamentos de actina, da extremidade pontiaguda (menos) até a extremidade farpada (mais). As **miosinas I** e **II** são os membros predominantes da família das miosinas (Fig. 1-32; **Quadro 1-L**).

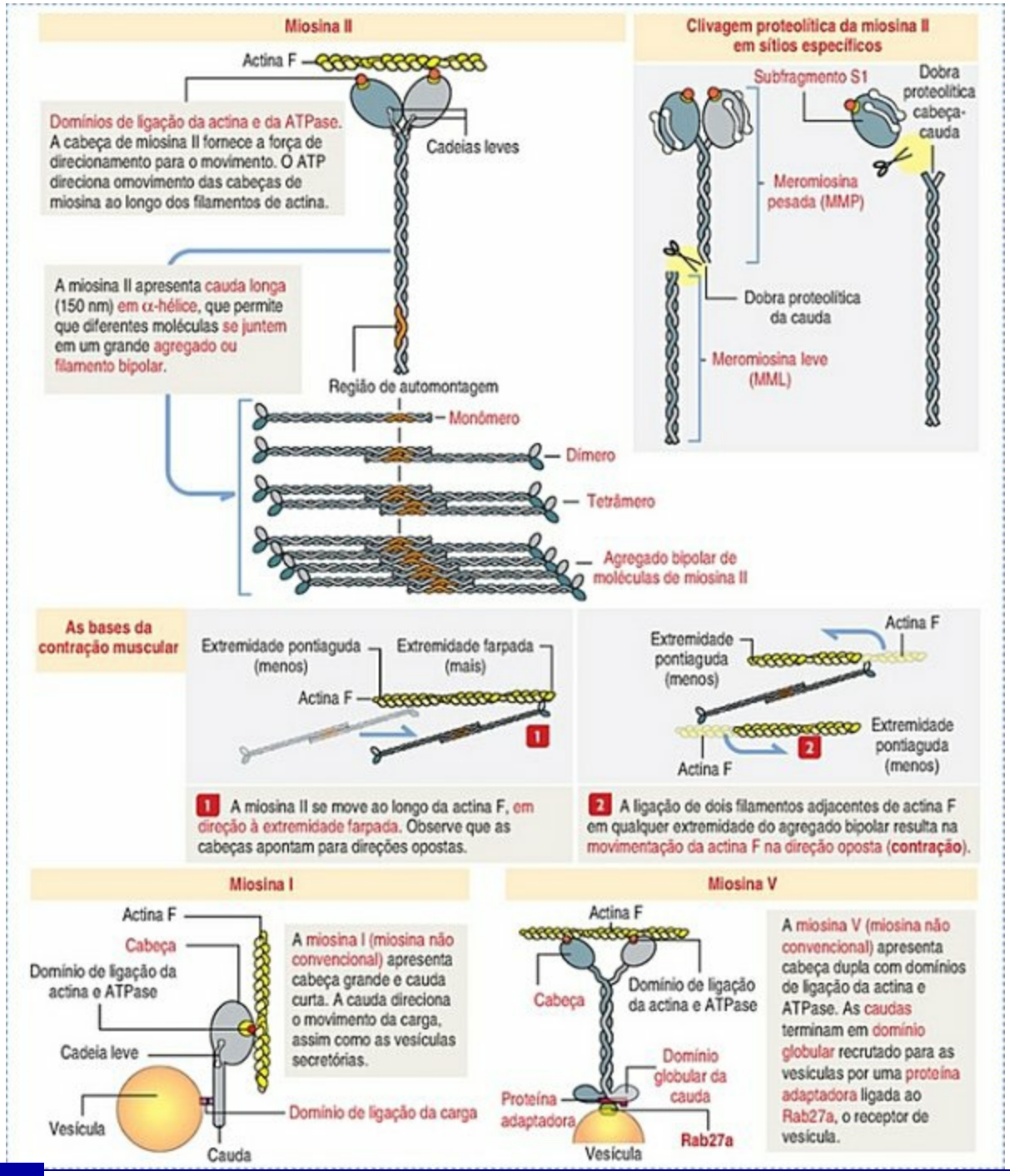


Figura 1-32 Classes de moléculas de miosina e como funcionam

Quadro 1-L Tipos de miosina

- As miosinas são membros de uma grande família de proteínas motoras que **geram movimento ao longo do filamento de actina** utilizando a energia liberada pela **hidrólise do ATP**.
- Existem dois grupos de miosina: a **miosina convencional**, **miosina II**, que guia a **contração muscular, bem como os processos contráteis em células não musculares**, e as **miosinas não convencionais (não musculares) — miosinas I** e **V**, entre outras —, envolvidas na **movimentação das vesículas de cargas** dentro das células.
- A **miosina II** é formada por **dois polipeptídios**, cada um contendo uma **cabeça globular associada a uma cauda enovelada em torno da cauda do seu parceiro**, a qual pode se auto-organizar em filamentos bipolares. Cada cabeça, que também contém uma cadeia leve, possui um **sítio para a ligação da actina com atividade de ATPase**,

estimulado pela ligação da actina e regulado pela cadeia leve.

- A **miosina I** possui somente uma cabeça e apresenta cauda mais curta do que a da miosina II. A miosina II está envolvida no transporte vesicular ao longo da actina F.
- A **miosina V** apresenta duas cabeças com duas caudas enoveladas. A cabeça contém sítios para a ligação do ATP e actina. A extremidade distal da cauda é recrutada pelas vesículas, sendo tal recrutamento mediado pelo receptor vesicular **Rab27a**.
- A **interação miosina V-Rab27a** desempenha um papel na **transferência dos melanossomos dos melanócitos para os queratinócitos**. A transferência defeituosa dos melanossomos dos melanócitos para os queratinócitos do cabelo, causada por **mutação dos genes Rab27a** ou **miosina Va**, provoca a **síndrome de Griscelli** dos tipos I e II. Os pacientes com tal síndrome apresentam **cabelo grisalho**, **albinismo parcial**, **defeitos neurológicos** ocasionais e **imunodeficiência**.

A **miosina I**, conhecida como miosina **não convencional**, é encontrada em todos os tipos celulares e apresenta somente um domínio de cabeça e uma cauda. A cabeça está associada a uma única cadeia leve; interage com os filamentos de actina e contém ATPase, a qual permite que a miosina I se movimente ao longo dos filamentos ao se ligar, desligar e religar. A cauda se liga a vesículas ou organelas. Quando a miosina I se move ao longo do filamento de actina, a vesícula ou organela é transportada. As moléculas de miosina I são menores que as moléculas de miosina II e não possuem cauda longa nem formam dímeros.

A **miosina II**, uma miosina **convencional**, encontrada nas células musculares e não musculares, é formada por um par de moléculas idênticas. Cada molécula consiste em um domínio de cabeça que contém ATPase e uma longa cauda em forma de bastão. As caudas do dímero se ligam umas às outras ao longo de todo o seu comprimento e formam um bastão enovelado duplo. A cauda da miosina II se autopolimeriza em dímeros, tetrâmeros e um fragmento bipolar com as cabeças apontando para longe da linha média.

As duas cabeças unidas — porém apontando em direções opostas — ligam-se a filamentos adjacentes de actina de polaridade oposta. Cada cabeça de miosina ligada à actina F se move em direção à extremidade farpada (mais). Consequentemente, os dois filamentos de actina são movidos um contra o outro, e a contração ocorre (Fig. 1-32).

As cabeças e caudas da miosina II podem ser clivadas por enzimas (tripsina ou papaína) em **meromiosina leve** (**MML**) e **meromiosina pesada** (**MMP**). A MML forma filamentos, porém não apresenta atividade ATPase nem se liga à actina. A MMP se liga à actina, é capaz de hidrolisar ATP e não forma filamentos; é responsável por gerar a força durante a contração muscular; pode ser posteriormente clivada em dois subfragmentos denominados S1. Cada fragmento S1 contém atividade ATPase e cadeias leves, e se liga à actina.

A **miosina V**, uma **miosina não convencional**, é formada por duas cabeças com

cauda dupla enovelada. A região da cabeça se liga à actina F; a porção globular distal das caudas se liga à **Rab27a**, um receptor presente na membrana das vesículas. A miosina Va medeia o transporte vesicular ao longo de trilhos de actina F. Um exemplo é o transporte dos melanossomas dos melanócitos para os queratinócitos, primeiramente ao longo dos microtúbulos e depois ao longo da actina F.

Mutações nos genes que codificam *Rab27a* e *miosina Va* interrompem o transporte dos melanossomas pela actina F. Um exemplo em humanos é a **síndrome de Griscelli**, um distúrbio autossômico recessivo raro caracterizado pela diluição da pigmentação dos cabelos causada por defeitos no transporte dos melanossomas e associada à interrupção da atividade das células T citotóxicas e complicações neurológicas.

A Figura 1-33 resume as características estruturais e funcionais das proteínas motoras.

	Miosina I	Miosina II	Quinesina	Dineína citoplasmática
Número de cabeças	Uma	Duas	Duas	Duas
Cauda se liga à	Membrana plasmática	Miosina II	Vesícula	Vesícula
A cabeça se liga à	Actina	Actina	Microtúbulo	Microtúbulo
Direção do movimento da cabeça em direção à	Extremidade farpada (mais)	Extremidade farpada (mais)	Extremidade mais	Extremidade menos

Figura 1-33 Comparação entre as proteínas motoras

Fosforilação da cadeia leve pela quinase de cadeia leve da miosina

A autopolimerização da miosina II e a interação com os filamentos de actina nas células não musculares ocorrem em determinados sítios de acordo com as necessidades funcionais. Esses eventos são controlados pela enzima **quinase de cadeia leve da miosina** (MLCK, *myosin light-chain kinase*), que **fosforila uma das cadeias leves da miosina** (denominada **cadeia leve reguladora**) presente na cabeça da miosina. A atividade da MLCK é regulada pela proteína de ligação ao Ca^{2+}, a **calmodulina** (Fig. 1-34).

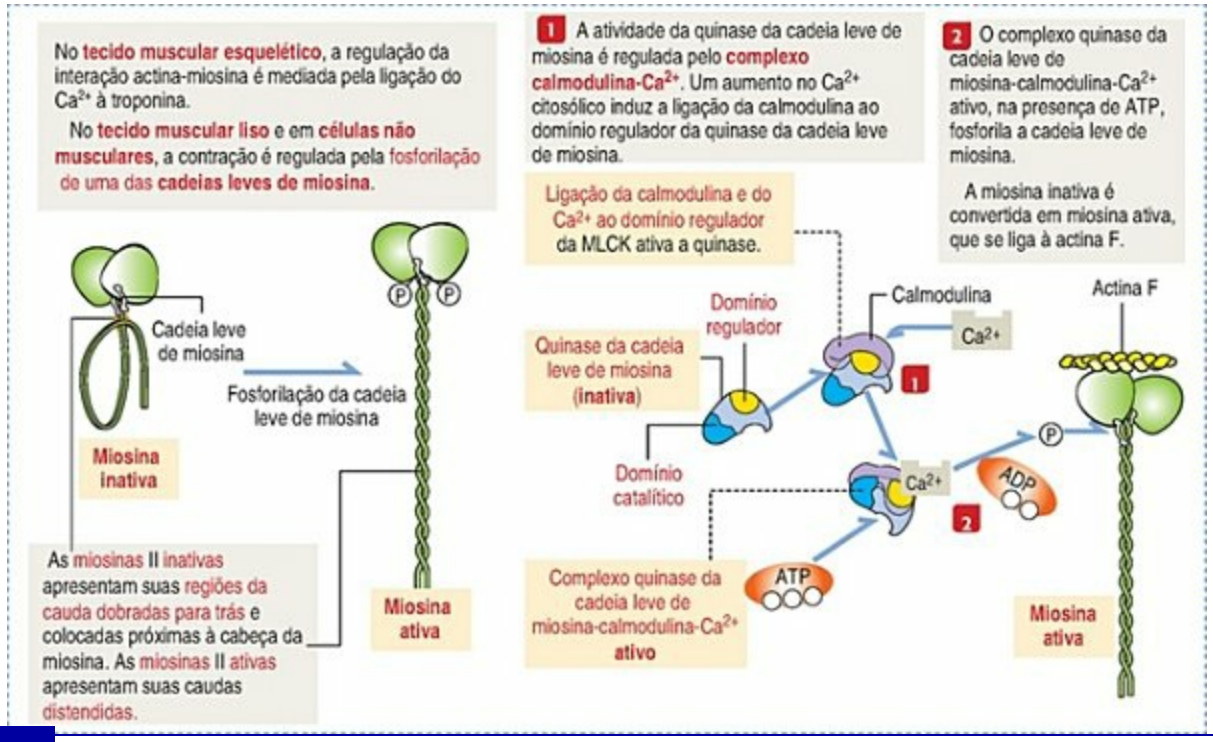


Figura 1-34 Fosforilação da cadeia leve de miosina II em células não musculares

A MLCK apresenta um **domínio catalítico** e um **domínio regulador**. Quando a calmodulina e o Ca^{2+} se ligam ao domínio regulador, a atividade catalítica da quinase é liberada. O complexo MLCK-calmodulina-Ca^{2+} catalisa a transferência de um grupamento fosfato do ATP para a cadeia leve da miosina, e a miosina se associa em ciclos ao longo da actina F para gerar força e contração musculares.

A fosforilação de uma das cadeias leves da miosina pode resultar em dois efeitos:

1. Expõe o sítio de ligação à actina na cabeça da miosina, etapa essencial à interação da cabeça da miosina com o feixe de actina F.
2. Libera a cauda da miosina do seu sítio de ligação próximo à cabeça da miosina. Essa etapa também é fundamental, pois somente as caudas esticadas da miosina II podem se autopolimerizar e gerar os filamentos bipolares, uma exigência da contração muscular (Fig. 1-33).

Nas células musculares lisas, uma **fosfatase** remove o grupamento fosfato das cadeias leves de miosina. A contração das células musculares esqueléticas não requer a fosforilação das cadeias leves da miosina. Discutiremos mais detalhes sobre a contração muscular quando estudarmos o tecido muscular (Cap. 7, Tecido Muscular).

Filamentos intermediários

Os filamentos intermediários (Fig. 1-35) representam um grupo heterogêneo de estruturas, assim denominadas devido ao fato de seu diâmetro (10 nm) ser intermediário entre os microtúbulos (25 nm) e os microfilamentos (7 nm). Os filamentos

intermediários são as estruturas mais estáveis do citoesqueleto.

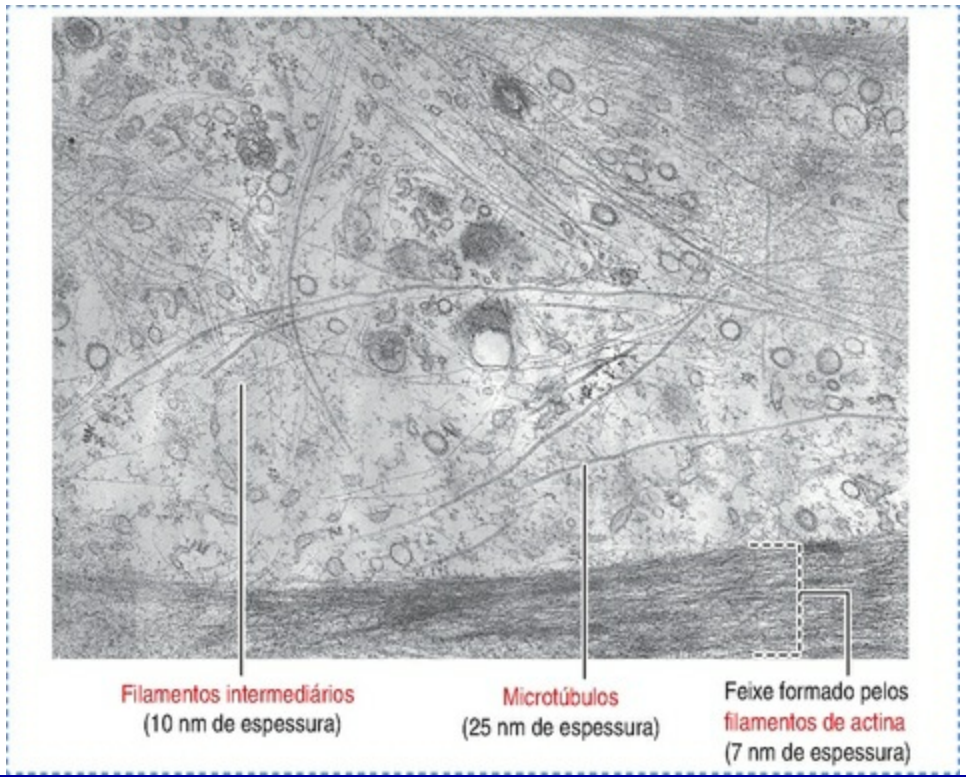


Figura 1-35 Ultraestrutura dos principais componentes do citoesqueleto

Tratamentos com detergentes e sais extraem os componentes dos microfilamentos e dos microtúbulos, deixando os filamentos intermediários insolúveis. Todos os filamentos intermediários apresentam um monômero comum, formado de um bastão central em α-hélice, ladeado pelos domínios da cabeça e cauda (Fig. 1-36).

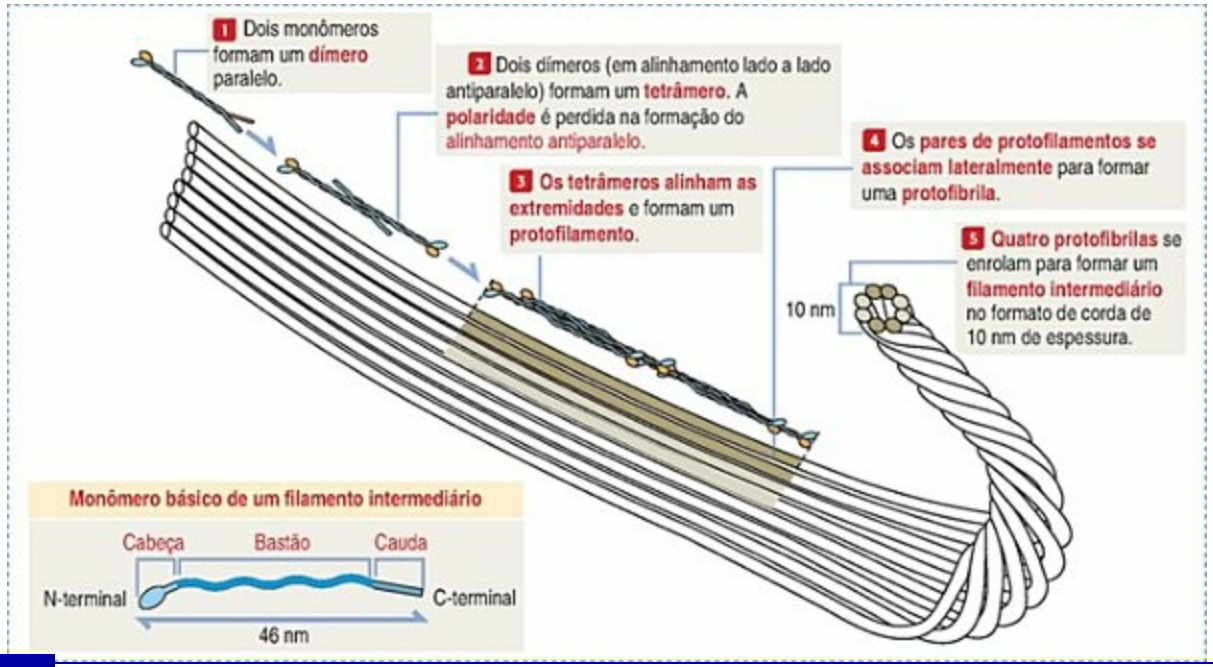


Figura 1-36 Polimerização de um filamento intermediário

A estrutura dos filamentos intermediários não varia entre estados de polimerização e despolimerização semelhantes aos dos microtúbulos e microfilamentos. Diferentemente da actina e tubulina, a polimerização e a despolimerização dos monômeros dos filamentos intermediários são regulados pela **fosforilação**.

Os monômeros proteicos dos filamentos intermediários são formados por três domínios (Fig. 1-36): um **domínio** central **em bastão** em α-hélice, ladeado por um **domínio de cabeça** N-terminal não helicoidal e por um **domínio de cauda** C-terminal. Durante a polimerização, pares de **dímeros** — formados pelo alinhamento paralelo dos monômeros — associam-se em **tetrâmeros** em uma orientação lado a lado, porém antiparalela. Aproximadamente oito tetrâmeros se alinham na porção final para formar um **protofilamento**. Os pares de protofilamentos se associam lateralmente, formando uma **protofibrila**, e quatro protofibrilas — um total de oito protofilamentos — se enrolam para formar um filamento intermediário no formato de corda (Fig. 1-36). Os filamentos intermediários não possuem a polaridade estrutural observada na actina F e nos microtúbulos. Uma extremidade do filamento intermediário não pode ser distinguida da outra. Seria difícil para os motores moleculares associados a um filamento intermediário distinguirem uma direção da outra.

A principal **função** dos filamentos intermediários é **fornecer suporte mecânico à célula**. Com base nas similaridades na sequência do domínio em bastão, foram descritos cinco principais tipos de proteína presentes nos filamentos intermediários. Eles são mencionados como **tipos I** a **V** (**Quadro 1-M**). Aproximadamente 50 proteínas dos filamentos intermediários foram observadas até o momento.

Quadro 1-M Tipos de proteínas dos filamentos intermediários

- **Tipo I (ácidas) e tipo II (básicas)**

 Queratinas (40-70 kDa): as queratinas se formam como **heteropolímeros** dos tipos I e II. Diferentes tipos de queratina são coexpressos nas células epiteliais, cabelos e unhas. Mutações do gene da queratina ocorrem em várias doenças de pele (doenças bolhosas e epidermolíticas).

- **Tipo III (autoarranjam-se como homopolímeros)**

 Vimentina (54 kDa): presente nas células derivadas do mesênquima.

 Desmina (53 kDa): um componente dos discos Z das células musculares estriadas e lisas.

 Proteína glial fibrilar ácida (GFAP, 51 kDa): presente nos astrócitos.

 Periferina (57 kDa): um componente dos axônios no sistema nervoso periférico.

- **Tipo IV**

 Neurofilamentos (NF): existem três formas coexpressas que formam heteropolímeros nos neurônios: NF-L (leve, 60-70 kDa), NF-M (média, 105-110 kDa) e NF-H (pesada, 135-150 kDa).

 α-internexina (66 kDa): um componente dos neurônios em desenvolvimento.

- **Tipo V**

Laminas A e B (60-70 kDa, 63-68 kDa): presente na lâmina nuclear associada à camada interna do envelope nuclear. Mantêm a integridade do envoltório nuclear. Um grupo de doenças humanas — as **laminopatias** — está associado a mutações do gene *lamina A* (*LMNA*) (**Quadro 1-N**).

Tipo I (queratinas ácidas) e tipo II (queratinas neutras a básicas). Essa classe de proteínas forma o citoesqueleto dos filamentos intermediários das **células epiteliais** (denominadas **citoqueratinas** para distingui-las das queratinas do cabelo e unhas). Quantidades iguais de citoqueratina ácidas (40 a 60 kDa) e neutras-básicas (50 a 70 kDa) se combinam para formar esse tipo de proteína do filamento intermediário. **As queratinas dos filamentos intermediários dos tipos I e II formam tonofilamentos associados a moléculas presentes nas placas citoplasmáticas dos desmossomos e hemidesmossomos** (Figs. 1-18 e 1-19). Voltaremos às proteínas de ligação aos filamentos intermediários, como as **filagrinas**, quando discutirmos a diferenciação dos queratinócitos na epiderme da pele (Cap. 11, Sistema Tegumentar), e a **plectina**, quando analisarmos a rede protetora do citoesqueleto das células musculares esqueléticas (Cap. 7, Tecido Muscular).

Na **epiderme** da pele, as células basais expressam queratinas K5 e K14. As células superiores em diferenciação expressam as queratinas K1 e K10. Em algumas regiões da epiderme, como na região da palma da mão e planta dos pés, é encontrada a queratina K9. Mutações em K5 e K14 causam doenças bolhosas dérmicas hereditárias pertencentes ao tipo clínico caracterizado como **epidermólise bolhosa simples** (veja adiante, Significado clínico: filamentos intermediários e doenças bolhosas).

Tipo III. Esse grupo abrange as seguintes proteínas de filamentos intermediários:

Vimentina (54 kDa), geralmente encontrada em células de **origem mesenquimal**; em algumas células, estabelece a ligação estrutural entre a membrana plasmática e as laminas nucleares.

Desmina (53 kDa), um componente das **células musculares esqueléticas**, localizada no disco Z dos **sarcômeros** (Cap. 7, Tecido Muscular). Essa proteína de filamento intermediário mantém os elementos contráteis dos sarcômeros ligados ao disco Z e desempenha um papel na coordenação da contração da célula muscular, sendo também encontrada em **células musculares lisas**.

Proteína glial fibrilar ácida (**GFAP**, *glial fibrillary acidic protein*) (51 kDa), observada nos **astrócitos** e em algumas células de Schwann (Cap. 8, Tecido Nervoso).

Periferina (57 kDa), um componente dos neurônios do sistema nervoso periférico coexpressa com as proteínas do neurofilamento (Cap. 8, Tecido Nervoso).

Tipo IV. Os neurofilamentos são os principais componentes.

Os **neurofilamentos** (**NFs**) são encontrados nos axônios e nos dendritos dos **neurônios**. Três tipos de proteína podem ser encontrados em um neurofilamento: **NF-L** (60 a 70 kDa), **NF-M** (105 a 110 kDa) e **NF-H** (135 a 150 kDa), para os neurofilamentos

de baixo, médio e alto peso molecular.

A **α-internexina** (66 kDa) é encontrada predominantemente no sistema nervoso central (particularmente na medula espinal e no nervo óptico).

Tipo V. As proteínas desse grupo, as **laminas nucleares**, são codificadas por três genes: *LMNA*, *LMNB1* e *LMNB2*. As **laminas A** e **C** surgem do *splicing* alternativo dos transcritos codificados pelo gene ***LMNA***. O gene ***LMNB1*** codifica a **lamina B1,** expressa por todas as células somáticas. O gene ***LMNB2*** codifica a **lamina B2**, expressa em todas as células somáticas, e a **lamina B3** é específica das células espermatogênicas.

As **laminas nucleares** (60 a 75 kDa) **diferem das outras proteínas dos filamentos intermediários pelo fato de organizarem trama ortogonal — a lâmina nuclear** — em associação à membrana interna do envoltório nuclear. As laminas fornecem suporte mecânico para o envoltório nuclear e se ligam à cromatina. Devido à sua relevância clínica, voltaremos a falar sobre as laminas nucleares e proteínas associadas quando discutirmos a organização do envoltório nuclear.

Um grupo de doenças humanas, conhecido como **laminopatias**, está associado a defeitos nas proteínas do envoltório nuclear, incluindo as laminas (**Quadro 1-N**). Diversas laminopatias afetam os músculos cardíaco e esquelético, tecido adiposo (**lipodistrofias**), bem como nervos periféricos motores e sensitivos.

Quadro 1-N Aspectos clínicos das laminopatias

- Classificadas em três categorias distintas: **distrofia muscular**, **lipodistrofia parcial** e **neuropatia**. Causadas por mutações na lamina A ou C; afetam os músculos cardíacos e esqueléticos e a distribuição de gordura.
- **Distrofia muscular de Emery-Dreifuss (fenótipo herdado por mecanismos autossômicos dominantes e recessivos associados ao cromossomo X — o último causado por mutações no gene *emerina*)**: contrações no tendão do calcâneo (tendão de Aquiles), fraqueza e desgaste muscular progressivo, bem como cardiopatia com defeitos de condução.
- **Distrofia muscular da cintura pélvica**: fraqueza muscular progressiva da cintura e região proximal, bem como da musculatura das pernas. Cardiomiopatia dilatada.
- **Doença de Charcot-Marie-Tooth do tipo 2B1**: neuropatia distal com déficit motor e sensorial na parte superior do quadril, bem como proximal e distal no quadril inferior.

 Observação: A **doença de Charcot-Marie-Tooth do tipo 1 associada ao cromossomo X** também causa neuropatias motoras e sensoriais do sistema nervoso periférico, porém é causada por mutação no **gene** *conexina32* **(***Cx32***)** expresso pelas células de Schwann. Afeta a **mielina**.
- **Lipodistrofia de Dunnigan do tipo familiar parcial**: torna-se evidente na puberdade com a perda da gordura subcutânea do tronco e membros, bem como acúmulo de gordura na face e pescoço.

Duas hipóteses relacionadas ao mecanismo patogênico das laminopatias são consideradas:

1. A **hipótese da expressão gênica** em relação às laminas A e C como essenciais à correta expressão tecido-específica de certos genes.
2. A **hipótese do estresse mecânico**, propondo que um defeito nas laminas A e C enfraquece a integridade estrutural do envoltório nuclear.

Durante a mitose, a **fosforilação** dos **resíduos de serina** da lamina causa um desarranjo transitório da trama, seguido do colapso do envoltório nuclear em pequenos fragmentos. No final da mitose, as laminas são **desfosforiladas**, e a trama da lamina e o envoltório nuclear se reorganizam. Veja a seção sobre o núcleo celular relacionada ao mecanismo de fosforilação e desfosforilação das laminas durante o ciclo celular.

Hemidesmossomos e filamentos intermediários

Os hemidesmossomos são junções especializadas, observadas nas células basais do epitélio pavimentoso estratificado ligadas à membrana basal (Fig. 1-37). **Dentro da célula**, as proteínas **BPAG1** (do inglês ***bullous pemphigoid antigen*** 1, que significa antígeno penfigoide bolhoso 1) e **plectina** (membros da **família das plaquinas** de proteínas das ligações cruzadas) estão associadas aos filamentos intermediários (também denominados **tonofilamentos**). A plectina conecta os filamentos intermediários à subunidade β_4 das integrinas.

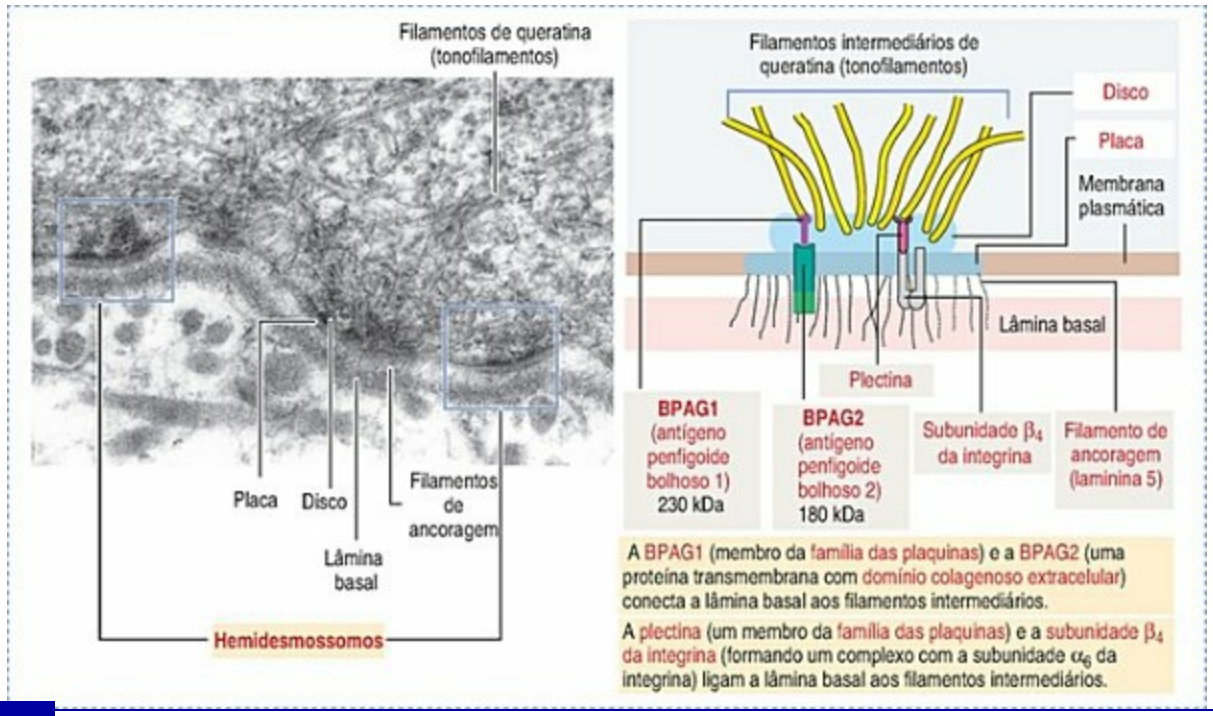


Figura 1-37 Estrutura e composição de um hemidesmossomo

No lado extracelular, a integrina $\alpha_6\beta_1$, **BPAG2** (do inglês ***bullous pemphigoid antigen* 2**, que significa antígeno penfigoide bolhoso 2) e **laminina 5**, uma proteína

presente em estruturas especializadas denominadas **filamentos de ancoragem**, ligam os hemidesmossomos à lâmina basal. A proteína BPAG1, relacionada à plaquina, se associa à BPAG2, uma proteína transmembrana com domínio extracelular colagenoso. Ao juntar tudo isso, a BPAG1 forma uma ponte entre a proteína transmembrana BPAG2 e os filamentos intermediários. Se essa ponte for rompida, assim como no penfigoide bolhoso, a epiderme se soltará dos sítios de ancoragem à lâmina basal. BPAG1 e BPAG2 foram descobertas em pacientes com penfigoide bolhoso, uma doença autoimune.

Significado clínico: filamentos intermediários e doenças bolhosas

O **penfigoide bolhoso é uma doença bolhosa autoimune** semelhante ao **pênfigo vulgar** (chamado de "penfigoide"). As bolhas se desenvolvem na junção epiderme-derme quando a imunoglobulina G (IgG) circulante tem reação cruzada com o antígeno penfigoide bolhoso 1 ou 2. Os complexos IgG-antígeno levam à formação de complexos do sistema complemento (C3, C5b e C9), que danificam a ligação dos hemidesmossomos e perturbam a síntese das proteínas de ancoragem pelas células basais (Fig. 1-38).

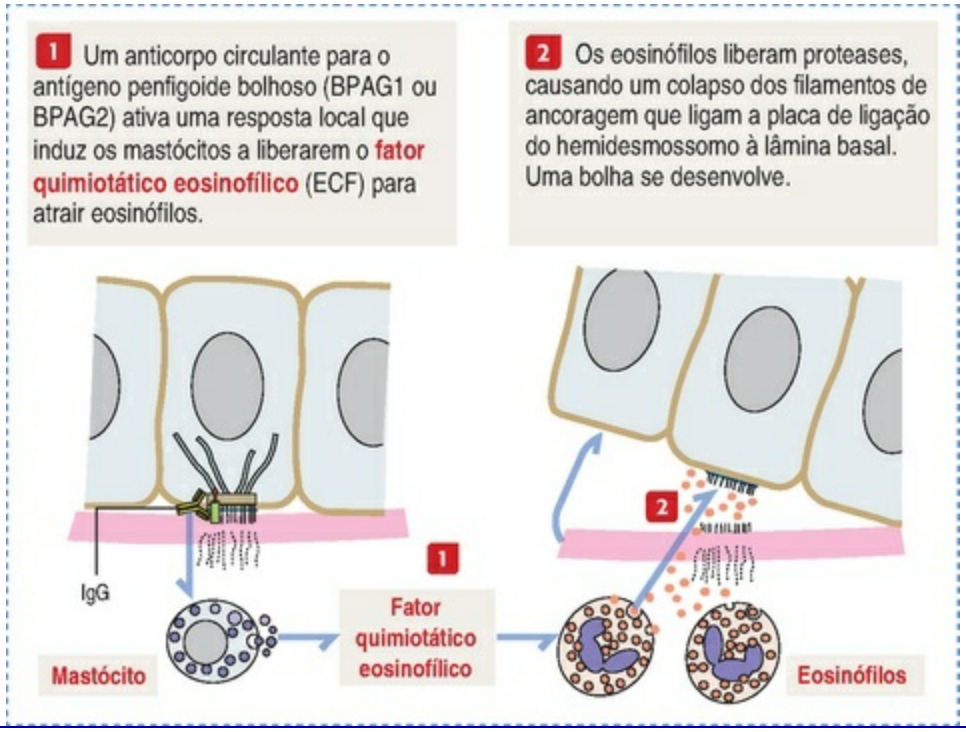


Figura 1-38 Patogênese do penfigoide bolhoso, uma doença autoimune

A produção local de toxinas causa a degranulação dos mastócitos e liberação dos fatores quimiotáticos que atraem os eosinófilos. As enzimas liberadas pelos eosinófilos causam as bolhas.

Os filamentos intermediários fortalecem o citoesqueleto celular. A expressão dos genes mutantes de queratina resulta na **polimerização anormal dos filamentos de queratina**, que **enfraquece a força mecânica das células** e causa doença dérmica

hereditária, como mostrado na Figura 1-39:

1. **Epidermólise bolhosa simples** (EBS), caracterizada por bolhas na pele após pequeno traumatismo. A EBS é determinada pelos genes mutantes das **queratinas 5** e **14**.
2. **Hiperqueratose epidermolítica** (HE), na qual os pacientes apresentam excessiva queratinização na epiderme decorrente de mutações nos genes das **queratinas 1** e **10**.
3. **Queratoderma plantopalmar epidermolítico** (QPPE), uma doença dérmica que produz a fragmentação da epiderme nas palmas e solas causada pela mutação no gene da **queratina 9**.

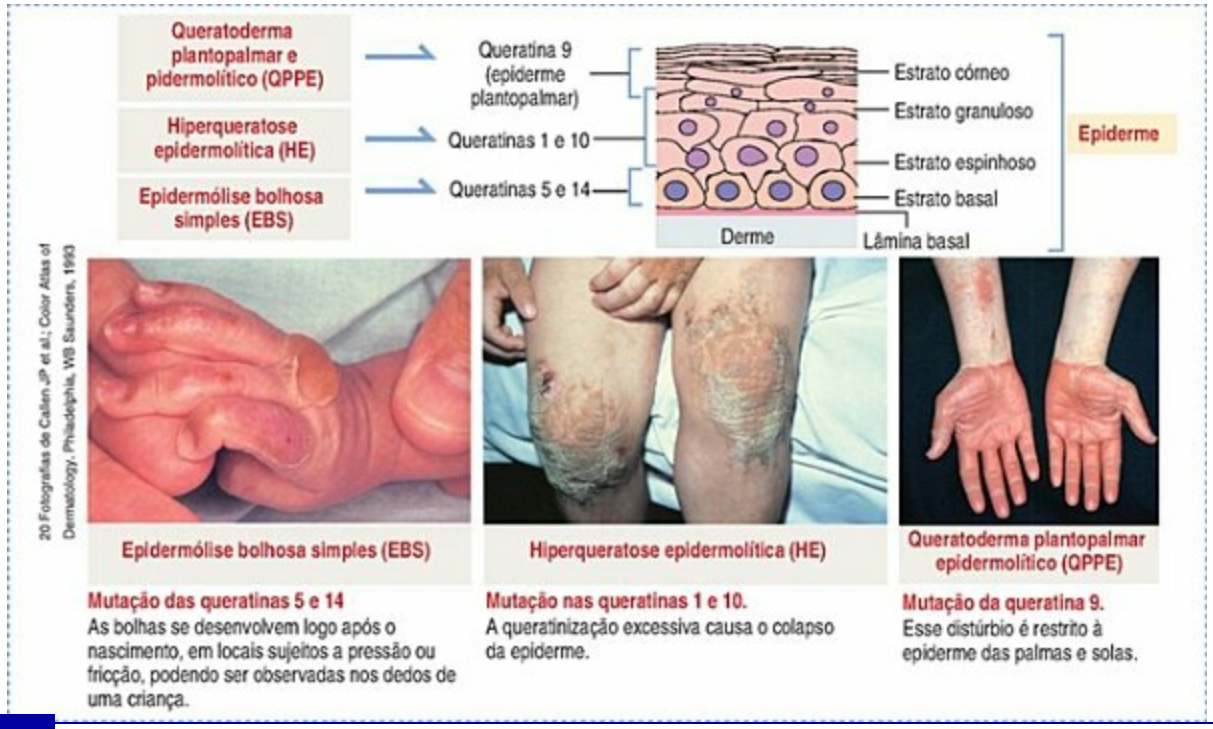


Figura 1-39 Exemplos de doenças dérmicas causadas por filamentos intermediários de queratina mutantes

NÚCLEO CELULAR

Envoltório nuclear e complexo do poro nuclear

O núcleo da célula de mamíferos é formado por três principais componentes: (1) **envoltório nuclear**, (2) **cromatina** e (3) **nucléolo**. O **envoltório nuclear** é formado por duas membranas concêntricas, separadas por um espaço perinuclear. A **membrana nuclear interna** está associada à **lâmina nuclear** (Quadro 1-O), **cromatina** e **ribonucleoproteínas**. A **membrana externa nuclear** é contínua com as membranas do retículo endoplasmático, podendo estar associada aos ribossomos.

Quadro 1-O Lâmina nuclear

- As laminas, proteínas do filamento intermediário do tipo V, são os principais componentes da lâmina nuclear.
- As laminas se ligam a proteínas da membrana nuclear interna, como **emerina (com oito domínios transmembrana)**, **receptor de lamina B**, **polipeptídios associados às laminas 1** e **2**β, e **nesprina 1**α, uma proteína com diversas **repetições espectrina-*like*** que se ligam à lamina A e à emerina (**Fig. 1-40**).
- As laminas e suas proteínas associadas desempenham papéis na **organização da cromatina**, **espaçamento dos complexos de poros nucleares** e **reorganização do núcleo após a divisão celular**.
- As mutações das laminas e das proteínas de ligação às laminas causam inúmeras doenças (denominadas **laminopatias**) (**Quadro 1-L**). A **síndrome do envelhecimento de Hutchinson-Gilford** (envelhecimento precoce) é causada por mutação da **lamina A**.

O **complexo do poro nuclear** possui **estrutura tripla**, composta por **corpúsculo cilíndrico central** localizado entre os **anéis octagonais interno** e **externo**, cada um consistindo em oito partículas proteicas. O cilindro central consiste em uma estrutura central com oito **prolongamentos** irradiados (Fig. 1-40). O exato papel de cada complexo proteico de poro nuclear no tráfego nucleocitoplasmático ainda não é claro.

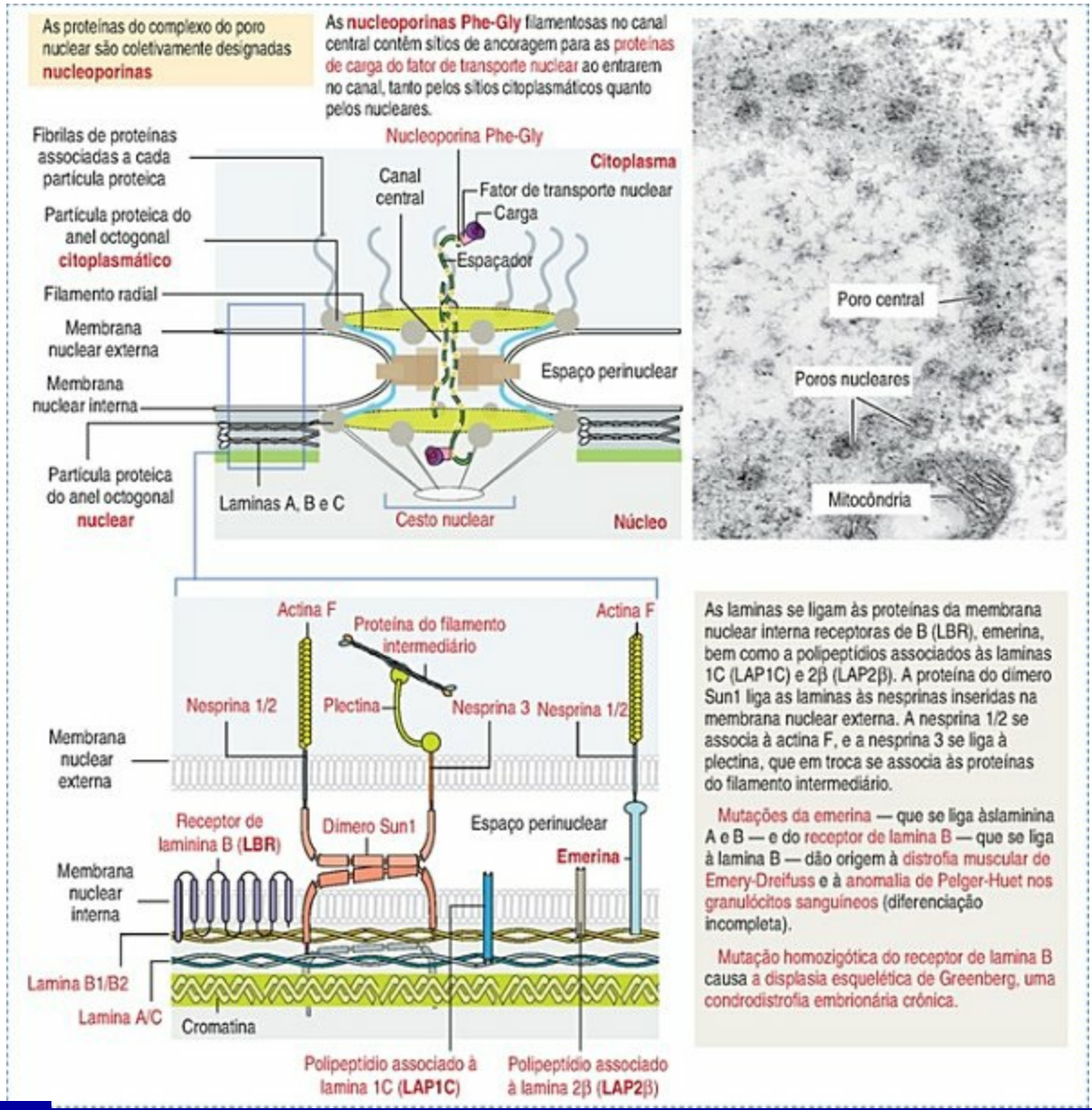


Figura 1-40 Envoltório nuclear e complexo de poro nuclear

Os complexos de poro nuclear imersos no envoltório nuclear estabelecem canais bidirecionais de comunicação para o tráfego de macromoléculas entre o citoplasma e o núcleo. Pequenas moléculas (menos de 40 a 60 kDa) podem se difundir pelo complexo de poro nuclear. Entretanto, proteínas de qualquer tamanho, contendo uma **sequência de aminoácidos de localização nuclear** (**NLS**, Pro-Lys-Lys-Lys-Arg-Lys-Val), podem ser importadas para o núcleo, através de um mecanismo dependente de energia (requer ATP e GTP).

Transporte nucleocitoplasmático: Ran-GTPase

A importação/exportação de proteínas nucleares é controlada pela **Ran** (do inglês *Ras-like nuclear GTPase*, que significa GTPase nuclear semelhante à Ras), uma **pequena GTPase da superfamília Ras** que dita a direção do transporte nucleocitoplasmático.

A Ran atravessa os poros nucleares e se acumula dentro do núcleo através de um

mecanismo de transporte ativo (Fig. 1-41).

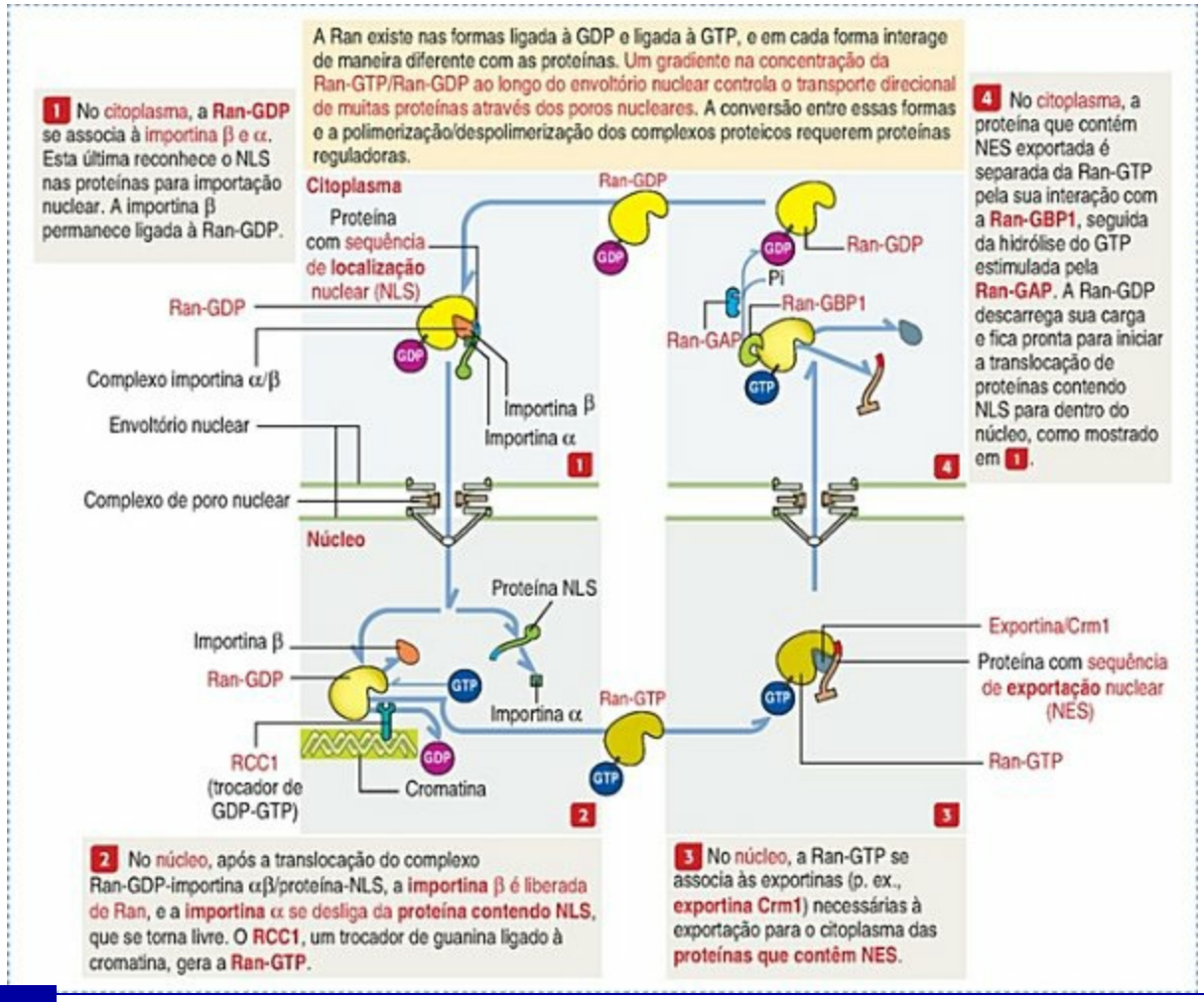


Figura 1-41 A Ran-GTPase direciona o transporte nucleocitoplasmático

1. **No núcleo**, alta concentração de Ran-GTP é alcançada pela **RCC1**, uma proteína de troca GDP-GTP ligada à cromatina. A Ran-GTP determina a dissociação das proteínas importadas contendo **NLS** ao se ligar à **importina** β, uma proteína receptora transportadora.
2. **Na direção oposta, do núcleo para o citoplasma**, a ligação da Ran-GTP à proteína carreadora **exportina/Crm1** facilita a organização dos complexos que contêm proteínas com a **sequência de exportação nuclear** (**NES**).
3. **No citoplasma**, a Ran-GTP é convertida em Ran-GDP pela Ran-GTPase, ativada por duas proteínas cooperativas: **Ran-GAP** (proteína de ativação da Ran-GTPase) e **RanBP** (proteína de ligação da Ran-GTP). Consequentemente, a proteína exportada é dissociada da sua proteína receptora transportadora exportina/Crm1 e Ran-GTP. A importina e as exportinas são recicladas pelo transporte de volta para o complexo de poro nuclear.

A Ran-GTPase também desempenha um papel na organização do fuso mitótico.

Cromatina

A **cromatina** é definida como partículas ou "contas" (denominados **nucleossomos**) em um cordão de dupla fita de DNA (Fig. 1-42). Cada nucleossomo consiste em um **eixo octamérico de histonas** e aproximadamente duas voltas de DNA em torno do eixo de histonas. O octâmero de histonas contém duas moléculas de histonas H2A, H2B, H3 e H4. A histona H1 forma ligações cruzadas com a molécula de DNA enrolada em torno do octâmero.

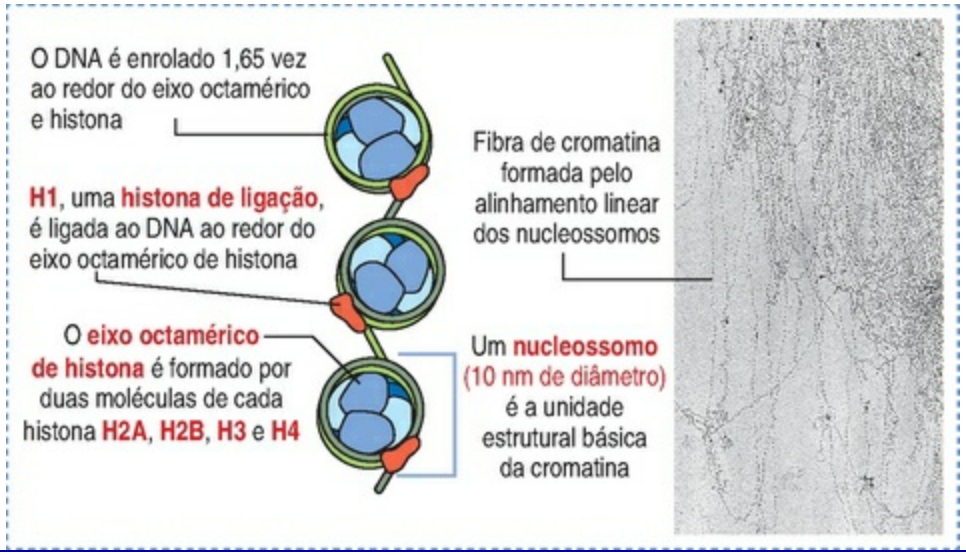


Figura 1-42 Estrutura da fibra de cromatina: o nucleossomo

A cromatina é compactada em cromossomos separados que podem ser visualizados durante a mitose (ou meiose). No decorrer da intérfase (fases G_1, S e G_2 do ciclo celular), os cromossomos não podem ser identificados separadamente, mas estão presentes em estado difuso ou não condensado.

A cromatina difusa, denominada **eucromatina** ("cromatina boa"), é transcricionalmente ativa (síntese do RNA) e representa cerca de 10% da cromatina total. A eucromatina é o local de síntese dos **RNAs não ribossômicos**, como os precursores do **RNAm** e do **RNA transportador** (**RNAt**). A cromatina condensada, denominada **heterocromatina** ("cromatina diferente"), é transcricionalmente inativa, representando cerca de 90% da cromatina total (Fig. 1-43).



Figura 1-43 Inativação do cromossomo X

Compensação de dose: inativação de um dos cromossomos X

A inativação aleatória de um dos dois cromossomos X em cada célula **somática feminina** é conhecida como **compensação de dose**. **Ambos os cromossomos X permanecem ativos no oócito**. A inativação é aleatória porque o cromossomo X materno ou paterno é inativado. A escolha permanece não aleatória para todas as células descendentes subsequentes. A inativação transcricional de um dos dois cromossomos X é observada no trofoblasto, no 12º dia após a fertilização e no 16º dia no embrião.

Em seres humanos, o cromossomo X inativado é reconhecido pela presença do **corpúsculo de Barr**, massa de heterocromatina observada adjacente ao envoltório nuclear ou na forma de **baqueta** em leucócitos polimorfonucleados (Fig. 1-43). Caso uma célula possua mais de dois cromossomos X, os cromossomos X extras são inativados, e mais de um corpúsculo de Barr é visualizado.

Nucléolo

O **nucléolo** é o local de síntese do **RNA ribossomal** (**RNAr**) e da **montagem das subunidades ribossomais**. O nucléolo abriga diferentes proteínas, como a **fibrilarina** e a **nucleolina**, necessárias ao processamento do pré-RNAr. Além disso, contém **nucleostemina**, uma proteína relacionada com a biogênese ribossomal. A nucleolina e a nucleostemina são proteínas translocadoras; elas se translocam do nucléolo para o nucleoplasma, onde interagem com a **proteína p53**, um protetor contra lesões no DNA ao impedir a replicação do DNA em resposta ao estresse genômico. Voltaremos à p53 mais adiante (Fig. 1-54).

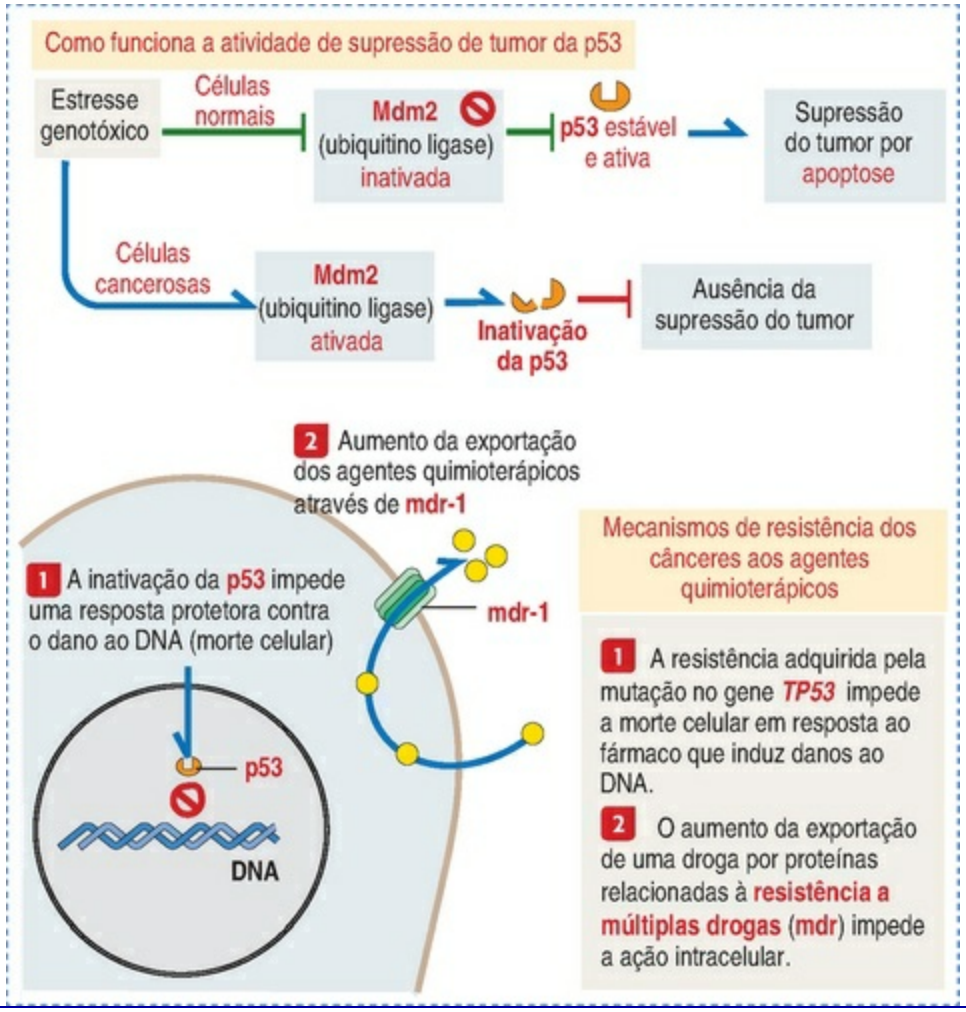


Figura 1-54 Quimioterapia contra o câncer e atividade da p53

Essencialmente, o nucléolo é uma estrutura nuclear multifuncional que consiste em proteínas estáveis envolvidas na síntese de ribossomas e de moléculas translocadoras entre o nucléolo e o nucleoplasma para cumprir funções não nucleolares.

Estruturalmente, o nucléolo consiste em três componentes principais (Fig. 1-44; **Quadro 1-P**):

1. Um **centro fibrilar** (correspondente à cromatina e que contém repetidos genes de RNAr, bem como a presença da **RNA polimerase I** e da **partícula de RNA de reconhecimento do sinal** [**SRP**]).

2. Um **componente fibrilar denso** (onde o RNAr nascente está presente e onde ocorre parte de seu processamento). A **fibrilarina** e a **nucleolina** são encontradas no componente fibrilar denso.

3. **Um componente granular** (onde a organização das subunidades ribossomais — contendo **RNAr 18S** [subunidade menor] e **RNAr 28S** [subunidade maior] — é completada). A **nucleostemina**, uma proteína não relacionada com a biogênese ribossomal, coexiste com os componentes granulares.

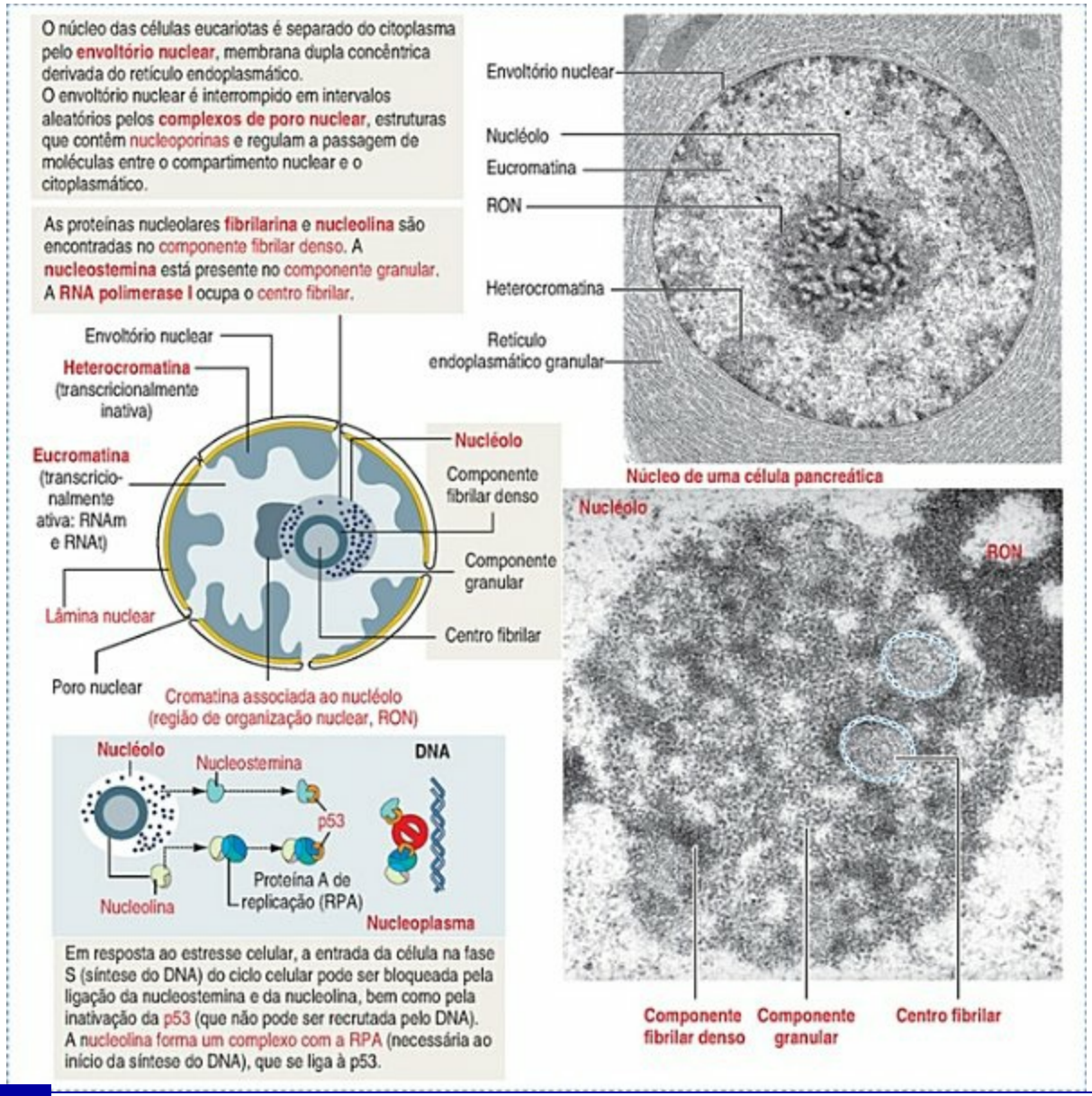


Figura 1-44 Componentes do núcleo e nucléolo

Quadro 1-P Nucléolo

• O nucléolo é o local de síntese, processamento e modificação do pré-RNAr, bem como de organização pré-ribossômica inicial. Também abriga proteínas não relacionadas à síntese de ribossomas e se movimenta entre o nucléolo e o nucleoplasma para desempenhar funções específicas.

- É formado por três componentes: (1) **centros fibrilares**; (2) um **componente fibrilar denso** que envolve os centros fibrilares; (3) um **componente granular**. A síntese do pré-RNAr ocorre na interface entre os centros fibrilares e o componente fibrilar denso que os circunda. Os transcritos nascentes pré-RNAr se estendem para o componente fibrilar denso e migram para o componente granular onde ocorre o processamento, a modificação e a montagem pré-ribossomal.
- Os **centros fibrilares contêm cromatina e fatores de transcrição, como a RNA polimerase I**. O **componente fibrilar denso** é o sítio do processamento inicial do pré-RNAr, **possuindo pequenas ribonucleoproteínas envolvidas na modificação do RNA**. O **componente granular é responsável por aproximadamente 75% da massa nucleolar**; os grânulos correspondem **aos pré-ribossomos**.
- O nucléolo desaparece durante a **prófase da mitose** e retorna no final da telófase em regiões cromossômicas específicas, denominadas **regiões organizadoras nucleolares (RONs)**.

O nucléolo se dissocia durante a mitose e, em seguida, reaparece no início da fase G_1. Mais de uma massa nucleolar, cada qual representando o produto de um cromossomo com uma **região de organização nucleolar** (**RON**), pode ser observada no núcleo. Em algumas células com intérfase estendida, como os neurônios, um único nucléolo grande é organizado pela fusão de diferentes massas nucleolares.

O processo ativo da síntese do RNAr pode ser visualizado pela microscopia eletrônica (Fig. 1-45) por meio do espalhamento do conteúdo de núcleos de células com centenas de nucléolos (p. ex., oócito de anfíbios). Os **genes RNAr** podem ser observados como **unidades gênicas** repetitivas ao longo do eixo da cromatina, como "árvores de natal", apontando na mesma direção e separadas por **espaçadores** não transcritos. A região gênica inteira do RNAr é coberta por mais de 100 moléculas de **RNA polimerase I** que sintetizam um número equivalente de **fibrilas**, cada qual com um **grânulo** terminal.

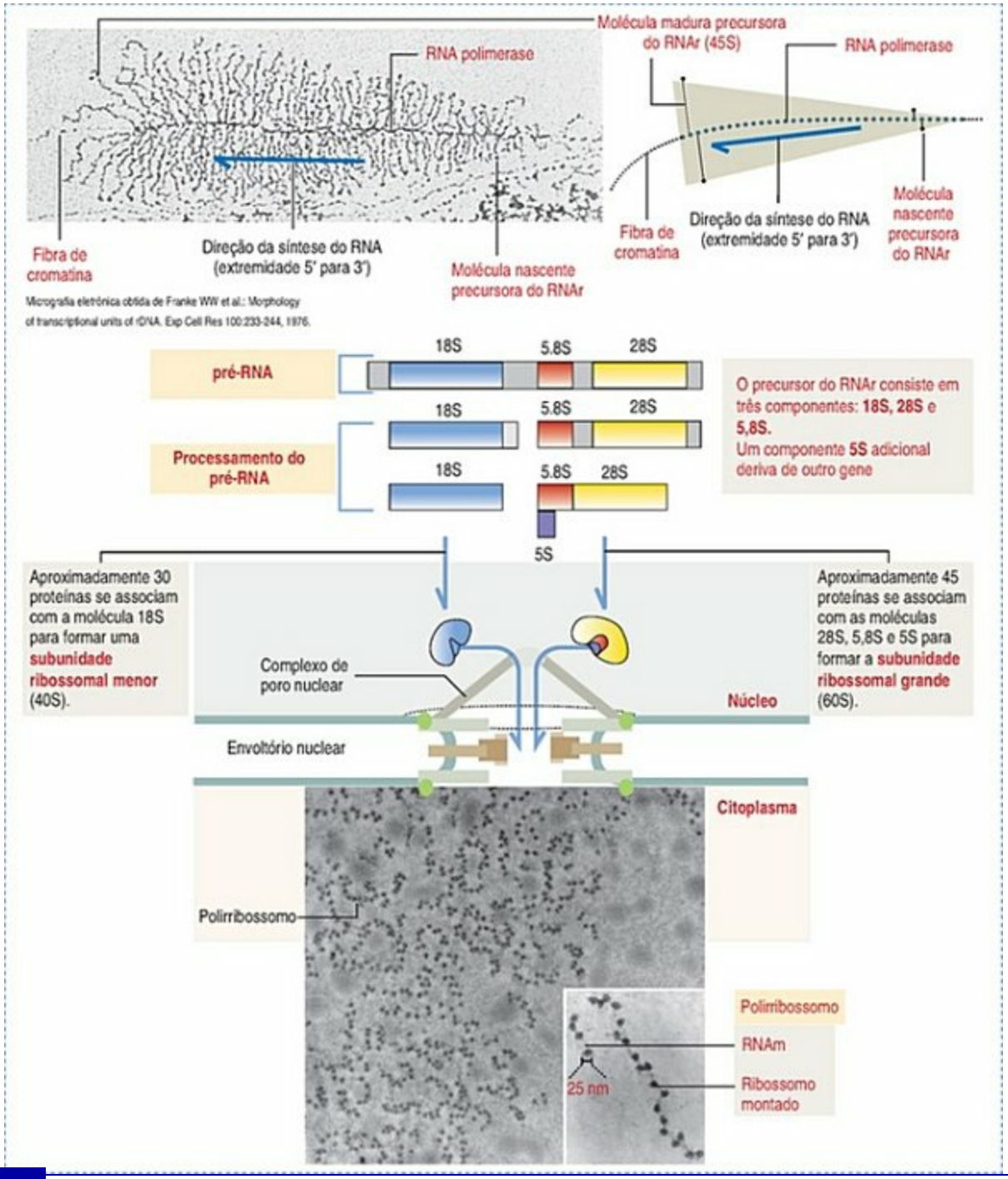


Figura 1-45 Processamento do RNA ribossomal

Cada fibrila representa uma molécula ribonucleoproteica precursora do RNAr (45S) orientada perpendicularmente ao eixo da cromatina, semelhante aos ramos de uma árvore. O precursor do **RNAr 45S** é destacado do eixo de cromatina e clivado em **RNAr 28S**, **18S** e **5,8S**.

O RNAr 18S e as proteínas associadas formam a **subunidade ribossomal menor**. As subunidades 28S e 5,8S, juntamente com o RNAr 5S produzido fora do nucléolo e proteínas associadas, formam a **subunidade ribossomal maior**.

O RNAm precursor é transcrito pela RNA polimerase II, e o precursor do RNAt é transcrito pela RNA polimerase III.

Localização dos ácidos nucleicos

A **citoquímica** e a **autorradiografia** (Fig. 1-46) fornecem informações sobre a distribuição celular e síntese dos ácidos nucleicos. A **reação de Feulgen é específica para a localização do DNA** (**Quadro 1-Q**). Os corantes básicos, como o azul de toluidina, coram o DNA e o RNA (**Quadro 1-R**). O pré-tratamento com desoxirribonuclease (DNAse) e ribonuclease (RNAse) define a distribuição dos sítios de DNA e RNA através da remoção seletiva de um dos ácidos nucleicos.

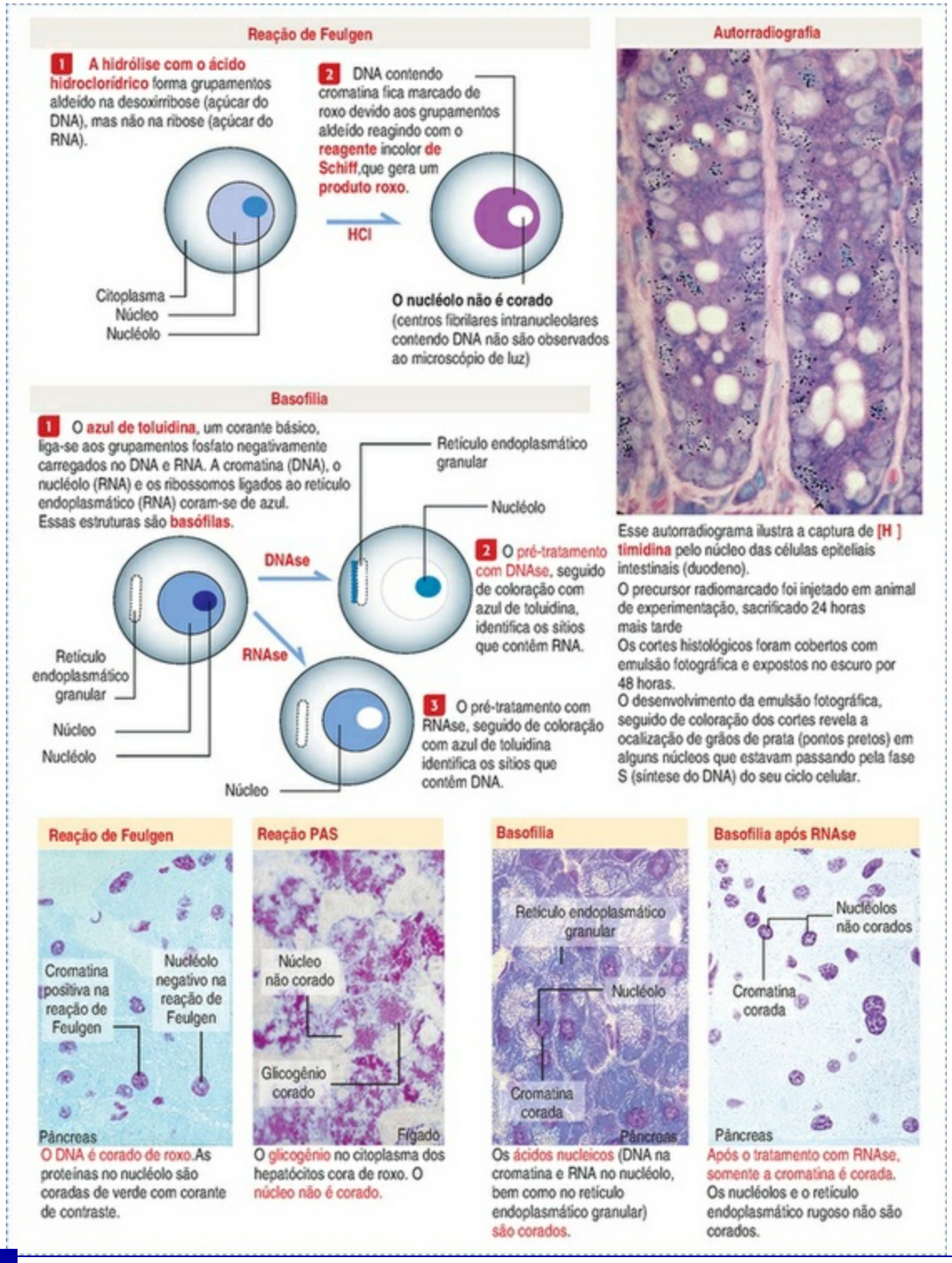


Figura 1-46 Localização dos ácidos nucleicos

Quadro 1-Q Reações PAS e Feulgen

- Ambas as reações utilizam o **reagente de Schiff.**
- Na **reação PAS**, o **ácido periódico** forma grupamentos aldeído nos açúcares das glicoproteínas através de um **processo oxidativo.**
- Na **reação de Feulgen**, o **ácido hidroclorídrico** forma grupamentos aldeído na desoxirribose através da **hidrólise.**

Quadro 1-R Basofilia e acidofilia

Muitas colorações citológicas utilizam corantes **ácidos** e **básicos**.

- Os **corantes básicos** ou **catiônicos** possuem radicais coloridos positivamente carregados que formam ligações eletrostáticas com os grupamentos ácidos (p. ex., grupamentos fosfato dos ácidos nucleicos). O **azul de toluidina** é um corante catiônico que se liga aos grupamentos fosfato presentes no DNA e RNA, dando-lhes uma coloração azul. O DNA e o RNA são considerados **basófilos** (apresentando afinidade de ligação pelos corantes básicos).
- Os **corantes ácidos** ou **aniônicos** possuem radicais coloridos negativamente carregados que estabelecem ligações eletrostáticas com grupamentos básicos. A **eosina** é um corante aniônico que marca muitas proteínas básicas. As proteínas básicas são consideradas **acidófilas** (apresentam afinidade por corantes ácidos).

A **autorradiografia** e os **precursores radioativos** para um dos ácidos nucleicos podem determinar a duração da sua síntese. Nessa técnica, um precursor marcado radioativamente do DNA ([H^3] timidina) ou RNA ([H^3] uridina) é exposto às células vivas. Como resultado dessa exposição ao radioisótopo, qualquer DNA ou RNA sintetizado contém o precursor. A radioatividade é detectada cobrindo as células com uma fina camada de emulsão fotográfica. Os cristais de prata da emulsão são expostos às estruturas celulares contendo o DNA ou RNA radioativos. Após o desenvolvimento dessa emulsão, os grãos de prata indicam a localização das estruturas marcadas. Tal abordagem vem sendo extensivamente utilizada para a determinação da duração das diferentes fases do ciclo celular.

CICLO CELULAR

O ciclo celular é definido como o **intervalo entre duas divisões mitóticas sucessivas resultando na produção de duas células filhas** (Fig. 1-47). O ciclo celular é tradicionalmente dividido em duas principais fases: (1) **intérfase** e (2) **mitose** (também conhecida como **fase M**).

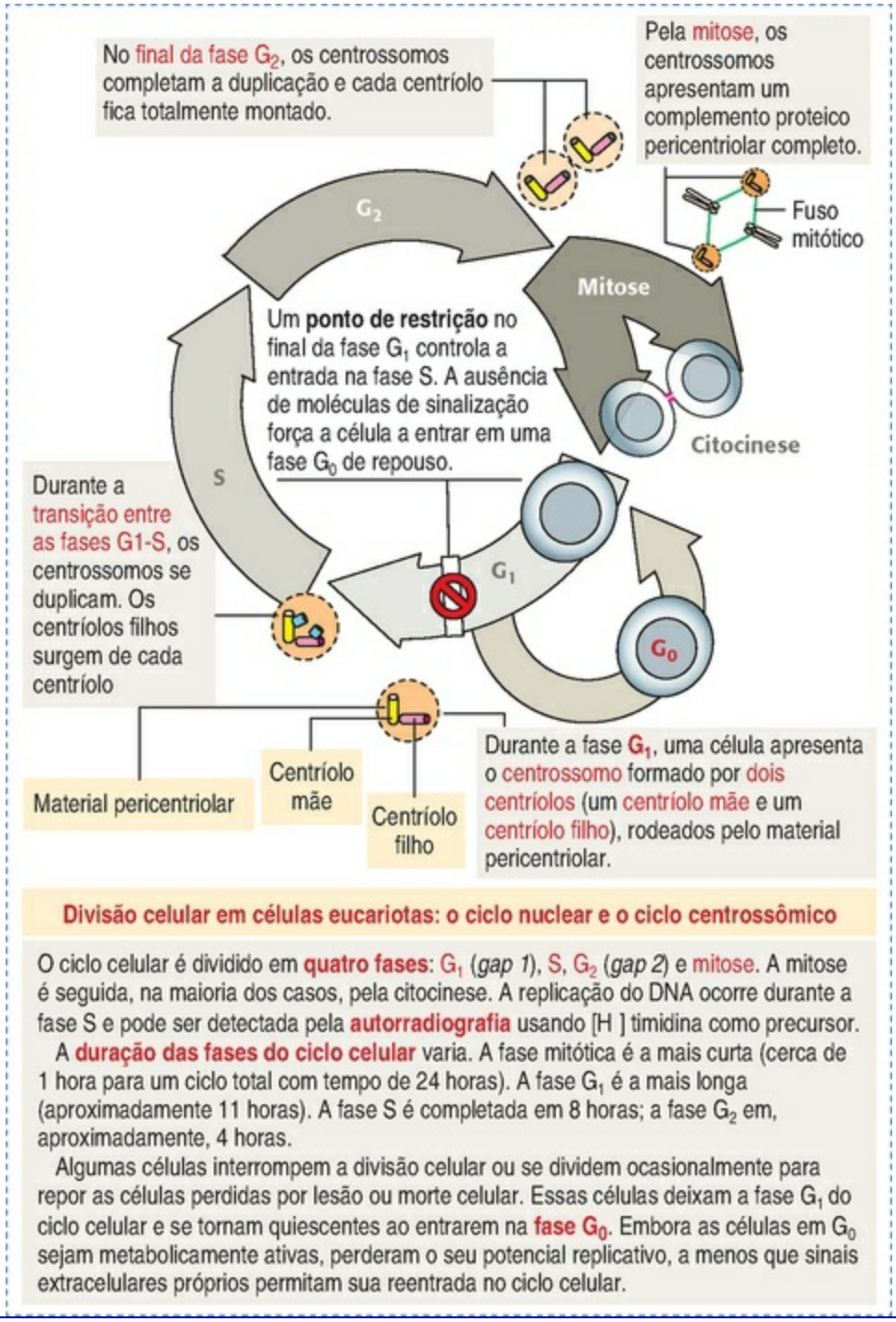


Figura 1-47 Fases do ciclo celular

O evento mais relevante da intérfase é a **fase S**, quando o DNA do núcleo é replicado. A fase S é precedida por um intervalo ou ***gap*** denominado **fase G_1**. O início da mitose é precedido pela **fase G_2**, uma fase na qual a célula garante que a replicação do DNA é completada antes do início da fase M. Essencialmente, as fases G_1 e G_2 fornecem tempo para que a célula cresça antes e depois da síntese do DNA. O crescimento celular é necessário para dobrar a massa celular em preparação para a divisão celular.

As células em G_1 podem assumir um compromisso com a replicação do DNA e entrar na fase S ou parar sua progressão para a fase S seguinte. Se uma célula não entra na fase S, ela permanece em **estado de repouso** denominado **G_0**, no qual pode permanecer

por dias, meses ou anos antes de entrar novamente no ciclo celular.

Em uma visão mais moderna, o ciclo está relacionado com a progressão coordenada e cumprimento de três ciclos separados:

1. Um **ciclo citoplasmático**, que consiste na ativação sequencial de **proteínas quinases dependentes de ciclina** na presença de **ciclinas**.
2. Um **ciclo nuclear**, no qual o DNA é replicado e os cromossomos se condensam em preparação para a divisão celular.
3. Um **ciclo do centrossoma**, que consiste na duplicação dos dois centríolos, denominados centríolo mãe e centríolo filho, bem como a mobilização das proteínas pericentriolares para a organização do fuso mitótico durante a mitose ou meiose (Fig. 1-47). Convém lembrar a nossa discussão anterior sobre os centrômeros como centro de organização de microtúbulos em que os complexos de **anéis de γ-tubulina** são complexos nucleados organizadores de microtúbulos que interagem com a proteína **pericentrina** no material pericentriolar. Caso essa interação seja interrompida, o ciclo celular fica preso durante transição entre as fases G_2 e M, e a célula sofre morte programada ou apoptose. Os **corpúsculos basais**, o sítio de origem dos cílios e flagelos, são derivados dos centríolos.

As atividades dos complexos proteínas quinases-ciclinas dependentes de ciclina coordenam a progressão temporal do ciclo nuclear e centrossoma (**Quadro 1-S**). A Figura 1-48 fornece detalhes adicionais.

Quadro 1-S Ciclo celular

- A divisão celular requer a coordenação de três ciclos: o **ciclo citoplasmático**, o **ciclo nuclear** e o **ciclo do centrossomo**. Este último desempenha um papel na regulação dos ciclos citoplasmático e nuclear.
- O **ciclo citoplasmático** depende da disponibilidade de **ciclinas** ativadas e desativadas por **cinases dependentes de ciclina** (**Cdks**). Os **inibidores das Cdks** inativam os complexos Cdk-ciclina; são positivamente regulados em nível transcricional para interromper, se necessário, os ciclos citoplasmático e nuclear.
- O **ciclo nuclear** envolve a duplicação de DNA e a condensação do cromossomo. A **fosforilação pela Cdk2** de um complexo proteico ligado à origem da replicação do DNA recruta a **DNA polimerase** para iniciar e completar a síntese do DNA na fase S. A **fosforilação da Cdk1** ativa a condensação cromossômica (mediada pela **fosforilação da histona H3**) e quebra do envoltório nuclear (determinada pela **fosforilação da lâmina nuclear**).
- Durante o **ciclo do centrossomo**, os dois centríolos de um centrossomo se duplicam no decorrer da fase S após a fosforilação de substratos do centrossomo por **Cdk2**. Os centríolos filhos são derivados de cada centríolo.
- **As Cdks estão envolvidas na coordenação dos ciclos citoplasmático, nuclear e do centrossomo.**
- **A atividade da Cdk2 é necessária para iniciar a replicação do DNA e a duplicação dos centríolos.**

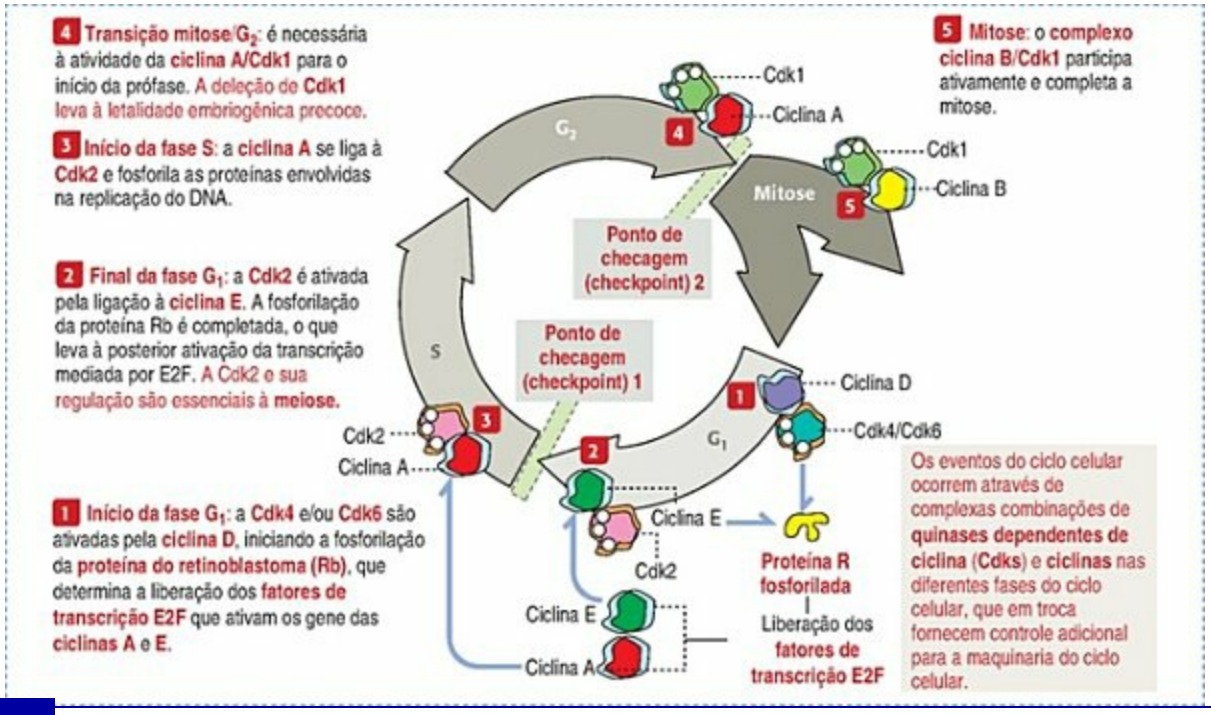


Figura 1-48 Regulação do ciclo celular

Autorradiografia e FACS: análise da dinâmica do ciclo celular

As diferentes fases do ciclo celular podem ser estudadas através da autorradiografia. As células na fase S podem ser reconhecidas pela detecção da síntese do DNA utilizando [H^3] timidina como precursor radiomarcado. As células podem ser coradas usando a camada de emulsão desenvolvida para determinar a localização dos sítios de sobreposição dos grãos de prata.

A progressão temporal das células através das diferentes fases do ciclo celular pode ser estimada utilizando pulsos de [H^3] timidina tanto prolongados quanto breves. O número de células radiomarcadas durante a intérfase (geralmente em torno de 30%) representa o **índice de marcação** da fase S. A fração de células radiomarcadas, observadas na mitose (**índice mitótico**), indica que o precursor radiomarcado, que entrou na célula durante a fase S, progrediu da fase G_2 para a fase M.

Uma alternativa à autorradiografia é a medição do **conteúdo de DNA** (**valor C** de 1,5 pg por célula haploide) utilizando a **citometria de fluxo** ou **FACS** (*fluorescence-activated cell sorter*). As células são marcadas com um corante fluorescente que se liga ao DNA. A quantidade de fluorescência detectada pelo FACS é equivalente à quantidade de DNA em cada célula (p. ex., 2C em G_1; 4C no final da S; 4C durante a G_2).

Ruptura e reorganização do envoltório nuclear

A quebra do envoltório nuclear ocorre no final da prófase mitótica e meiótica, envolvendo a fragmentação do envoltório nuclear, a dissociação dos complexos de poro

nuclear e a despolimerização da lâmina nuclear (Fig. 1-49).

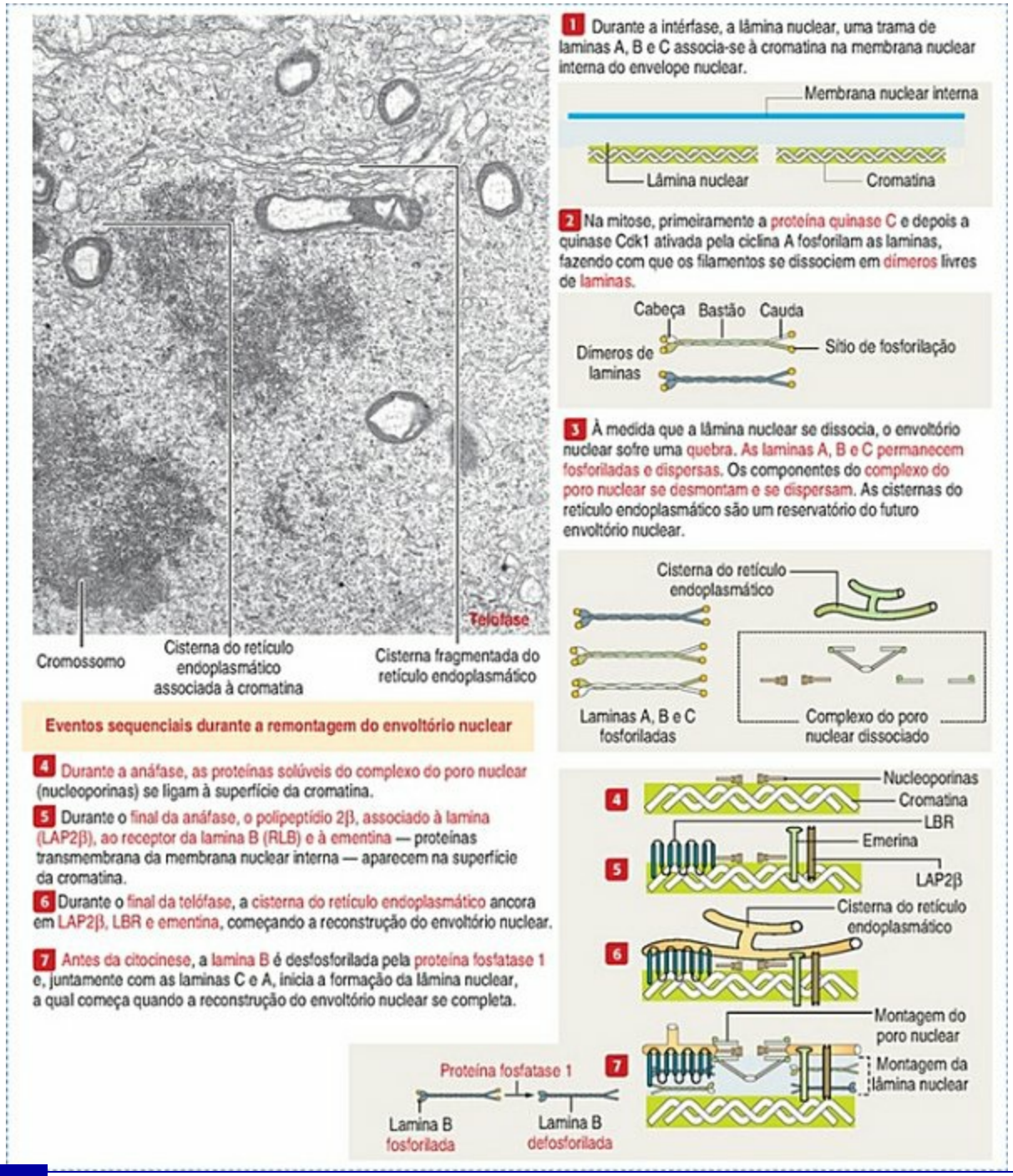


Figura 1-49 Montagem e desmontagem do envoltório nuclear

A lâmina nuclear é composta pelas proteínas dos filamentos intermediários do tipo V das **laminas A, B e C**, que se associam uma com a outra para formar a lâmina nuclear. A **fosforilação** das laminas — catalisada primeiramente pela **proteína quinase C** e depois pela **quinase Cdk1 ativada pela ciclina A** — resulta na desorganização da lâmina nuclear. Além disso, os componentes do complexo de poro nuclear, as nucleoporinas e a cisterna membranosa do retículo endoplasmático também se dispersam. O retículo endoplasmático é o reservatório da membrana nuclear para a reorganização do envoltório nuclear.

Durante a anáfase, as nucleoporinas e três proteínas transmembrana componentes da membrana nuclear interna — **polipeptídio 2β associado a lamina**, **receptor da lamina B** e **emerina** — ligam-se à superfície dos cromossomos (cromatina). Em seguida, as cisternas do retículo endoplasmático são recrutadas pelas nucleoporinas e proteínas da membrana nuclear interna, e o envoltório nuclear é reconstruído até o final da telófase.

Uma etapa final na reconstrução do envoltório nuclear é a desfosforilação da lamina B pela **proteinofosfatase 1**. A lamina B desfosforilada se associa às laminas A e C para formar a lâmina nuclear antes da citocinese. Essa sequência de eventos acentua o impacto das mutações gênicas que afetam a expressão de lamina A ou de proteínas de ligação às laminas (**Quadro 1-M**) como causas de laminopatias.

Genes supressores de tumor

Não são somente os complexos Cdk-ciclina que controlam a progressão e a conclusão do ciclo celular. Os tecidos utilizam duas estratégias para restringir a proliferação:

1. Limitando os fatores mitogênicos, como o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e o fator de crescimento dos fibroblastos (FGF), que **estimulam o crescimento celular**.
2. Através de genes reguladores ou que ativamente **reprimem a proliferação**. Esses genes, denominados **supressores**, controlam a proliferação celular normal.

O **modelo do retinoblastoma** fornece pistas importantes sobre como os genes supressores funcionam (Fig. 1-50). Cada célula possui cópias duplicadas do **gene do retinoblastoma** (***Rb***) por segurança. Quando as **duas cópias** do gene do retinoblastoma sofrem mutação, uma **proteína Rb** anormal induz o crescimento canceroso das células da retina.

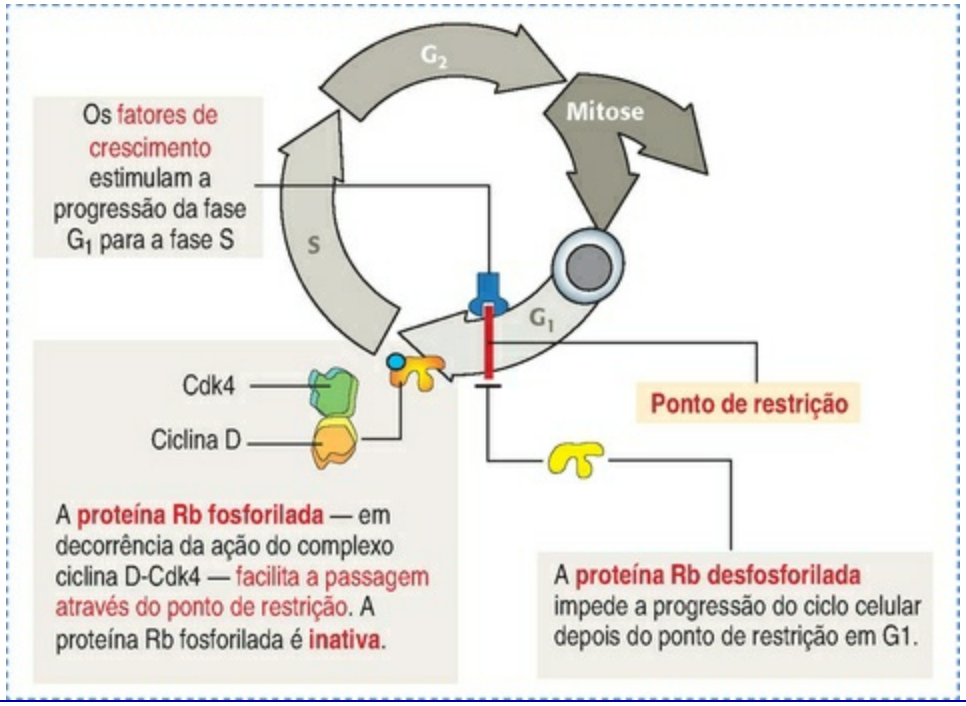


Figura 1-50 Proteína Rb, uma inibidora da progressão do ciclo celular

Quando uma única cópia do par do gene *Rb* sofre mutação, o gene *Rb* restante funciona normalmente e suprime a proliferação celular desregulada, a menos que ocorra uma segunda mutação. Em crianças com apenas uma cópia do gene *Rb* intacta, todas as células do embrião em desenvolvimento crescem normalmente. Mais adiante na gestação, as células da retina podem perder a cópia normal do gene *Rb*, e o retinoblastoma se desenvolve.

O gene *Rb* especifica uma **proteína nuclear** envolvida na regulação da atividade de um grupo de proteínas — os **fatores de transcrição** — envolvidos na síntese do DNA e progressão do ciclo celular. Quando a proteína Rb é **desfosforilada**, liga-se aos fatores de transcrição. Embora o complexo formado pela proteína Rb e pelo fator de transcrição possa se ligar a determinados genes, a atividade dos fatores de transcrição é reprimida.

Quando a proteína Rb é **fosforilada** pelo complexo **Cdk4-ciclina D**, ela se dissocia do complexo formado com o fator de transcrição, o que ativa uma expressão gênica específica (Fig. 1-51). A proteína Rb fosforilada altera o estado dos fatores de transcrição de suprimidos para ativados, o que é necessário à síntese do DNA e progressão do ciclo celular.

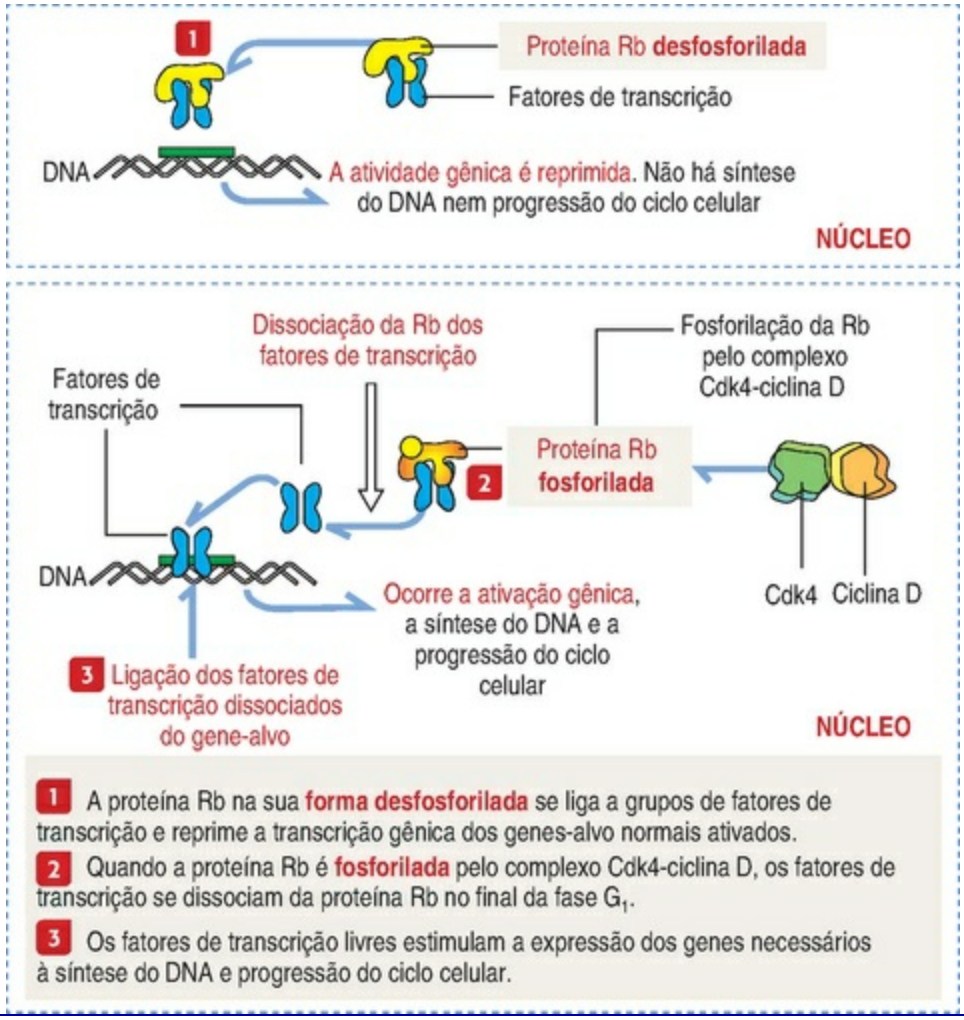


Figura 1-51 Proteína Rb desfosforilada, um supressor de genes

Significado clínico: o gene do retinoblastoma e outros genes supressores

Os retinoblastomas são tumores que ocorrem no início da vida e raramente são observados após os 5 ou 6 anos de idade. A doença geralmente ocorre em membros da mesma família, nos quais esses tumores podem afetar metade da prole. As crianças com a **forma familiar** de retinoblastoma geralmente apresentam múltiplos locais de crescimento dos tumores em ambos os olhos.

Um segundo tipo de retinoblastoma, a **forma esporádica**, é observado em crianças cujos pais não apresentam histórico da doença. Ficando curados, esses pacientes, quando adultos, não transmitem a doença para a próxima geração. Crianças com o retinoblastoma esporádico são geneticamente normais na época da fertilização, mas, durante o desenvolvimento embrionário, duas mutações somáticas ocorrem em uma linhagem de células da retina, originando os fotorreceptores da retina: os bastonetes e os cones. O gene ***Rb* de dupla mutação** induz as células a proliferarem em um retinoblastoma.

No **retinoblastoma familiar**, o ovócito fertilizado já carrega um gene *Rb* mutante, adquirido do espermatozoide ou do ovócito. Todas as células derivadas do zigoto carregam essa mutação, incluindo as células da retina. O gene *Rb* normal remanescente

deve sofrer mutação para alcançar a condição de mutação dupla necessária à formação do tumor. Cada uma das células da retina é instruída para a tumorigênese, e um único evento desencadeia o tumor maligno.

O retinoblastoma é apenas um entre os vários tumores que se originam através da perda ou inativação de genes críticos. O **tumor de Wilms** do rim é causado pela perda de um gene regulador do crescimento, denominado ***WT-1***. Assim como se dá com o gene *Rb*, ambas as cópias devem sofrer mutação antes de a célula começar o crescimento fora de controle.

Um gene supressor que não se encaixa facilmente nesse modelo é o ***p53***, o gene mais frequentemente mutado nos tumores humanos (leucemias, linfomas, tumores cerebrais e câncer de mama, entre outros). O gene ***p53*** codifica a **proteína p53**, um tetrâmero que se liga a uma sequência específica no DNA envolvida no controle transcricional de alguns genes.

Uma mutação que afeta uma das quatro subunidades da **p53** pode comprometer a função das três subunidades remanescentes. Diferentemente das mutações que afetam a maioria dos outros genes supressores ao invalidar completamente a função do gene, as mutações no ***p53*** podem resultar tanto em crescimento leve quanto agressivo.

No Capítulo 16, Sistema Digestório Inferior, estudaremos o gene supressor de tumor da ***polipose adenomatosa do cólon*** (***PAC***), responsável por uma forma hereditária de câncer de cólon (**polipose adenomatosa familiar**) derivado da transformação maligna de alguns dos muitos **pólipos** (tumores benignos) observados em indivíduos afetados por essa condição.

MITOSE

A mitose é precedida pela duplicação de um par de centríolos, cada um dos quais se move em direção a locais opostos no núcleo para organizar um **centrossomo**. A função primária do centrossomo é a formação e manutenção do **fuso mitótico** formado por microtúbulos. Por causa dessa função, o centrossomo também é chamado de **centro organizador de microtúbulos** (**COM**). Aproximadamente 1.000 novos microtúbulos podem ser gerados por minuto em cada centrossomo usando um conjunto de dímeros de tubulinas derivados dos microtúbulos citoplasmáticos despolimerizados.

A mitose é dividida em quatro subestágios: **prófase**, **metáfase**, **anáfase** e **telófase**. Os principais pontos da mitose estão resumidos na Figura 1-53.

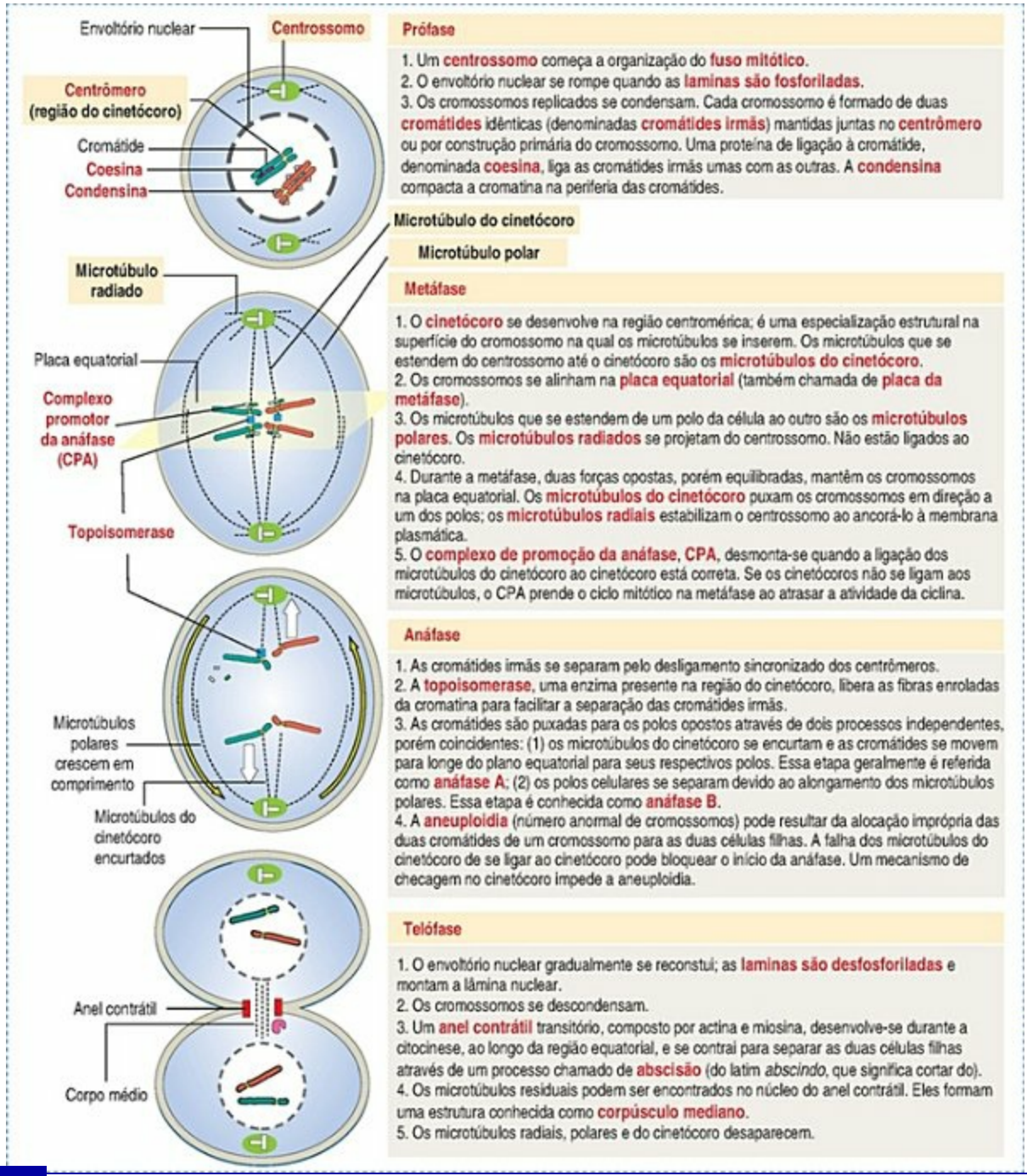


Figura 1-53 Fases da mitose

Telomerase, senescência e câncer

As células somáticas podem sofrer um número limitado de divisões celulares, após o qual entram em estado de **senescência**. Diferentemente, as células tumorais apresentam um tempo de vida ilimitado necessário à formação do tumor. Os estudos *in vitro* utilizando culturas celulares forneceram um modelo para o estudo do relógio biológico das células somáticas normais.

Os **telômeros** são as extremidades dos cromossomos formadas pelo alongamento de uma sequência repetitiva de nucleotídios (Fig. 1-52); são responsáveis pela manutenção da integridade cromossômica e representam o relógio biológico celular. Quando a DNA

polimerase falha em copiar as extremidades do cromossomo, o telômeros diminuem de tamanho a cada divisão celular. A senescência celular ocorre quando os telômeros são reduzidos a um ponto no qual a integridade do cromossomo não pode ser mantida.

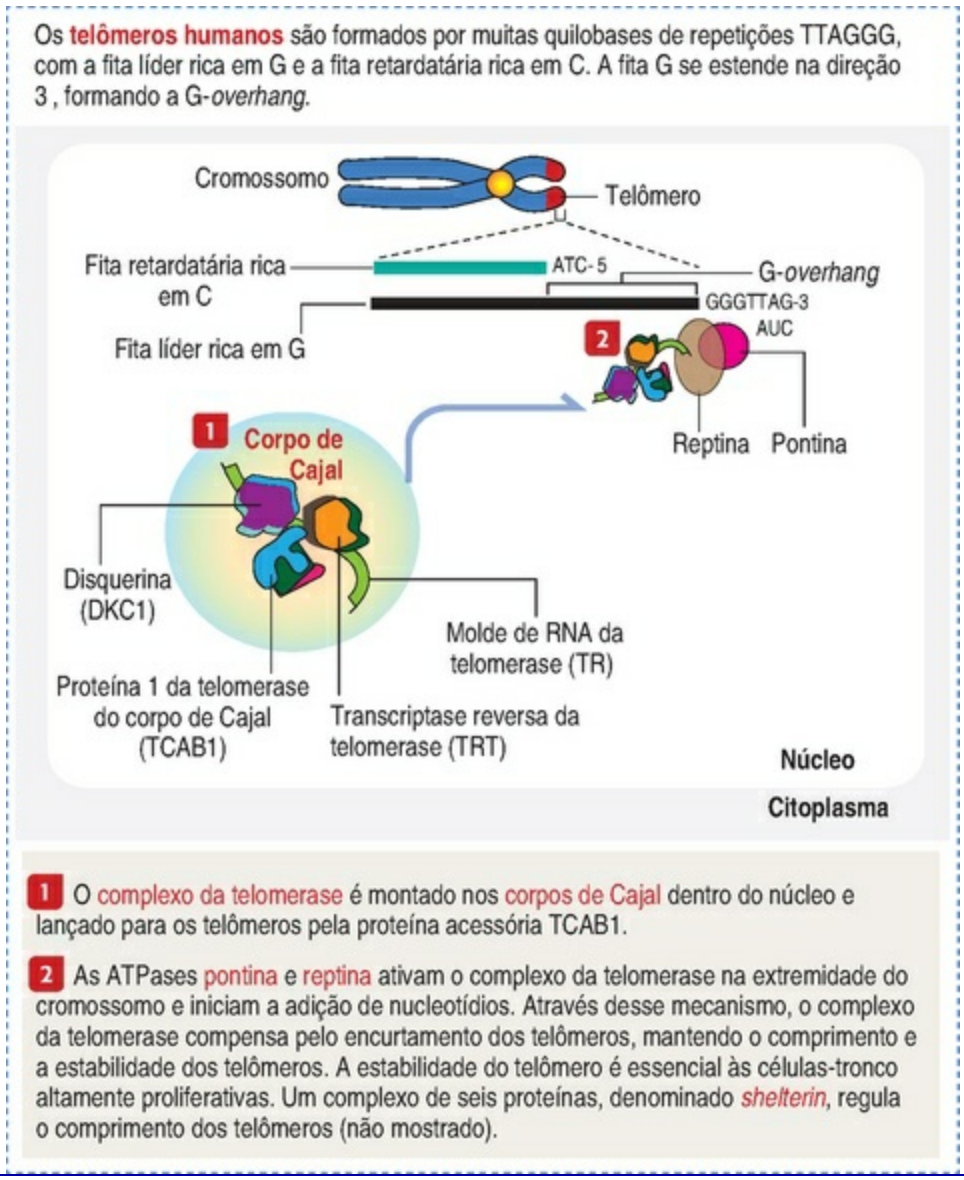


Figura 1-52 O complexo da telomerase

O comprimento dos telômeros nas células germinativas masculinas e femininas, bem como nas células-tronco hematopoéticas, é protegido pela enzima **telomerase**, uma ribonucleoproteína com atividade de transcriptase reversa que usa um molde de RNA para manter o comprimento dos telômeros. A telomerase não está presente nas células somáticas.

A maioria das células tumorais expressa altos níveis de telomerase. O complexo da telomerase (Fig. 1-52) é formado pela **transcriptase reversa da telomerase** (**TRT**) catalítica, pela subunidade **RNA da telomerase** (**TR**), que fornece o molde para a síntese repetida das extremidades cromossômicas e pela **disquerina** (**DKC1**), uma proteína auxiliar. Esse complexo é organizado nos **corpos de Cajal**, no núcleo, sendo transportado para os telômeros por uma proteína acessória, a **proteína 1 da**

telomerase do corpo de Cajal (**TCAB1**). Duas ATPases, a **pontina** e a **reptina**, ativam o complexo da telomerase na extremidade do cromossomo e iniciam a adição de nucleotídios.

A **disfunção do telômero** foi diretamente associada a duas doenças: a **disqueratose congênita** e a **fibrose pulmonar idiopática**. A disqueratose congênita é caracterizada por insuficiência da medula óssea, pigmentação anormal da pele, distrofia das unhas e leucoplaquia (placas de queratose na língua e nas bochechas). A fibrose pulmonar idiopática leva à destruição progressiva do tecido pulmonar com resultado fatal. São observados telômeros curtos em ambas as doenças.

Significado clínico: papel da proteína p53 na quimioterapia

A quimioterapia e a radioterapia são eficazes no tratamento dos tumores metastáticos. Os agentes quimioterápicos podem:

1. Fazer ligações cruzadas ao DNA quimicamente (agentes alquilantes).
2. Inibir as enzimas necessárias à síntese do DNA (análogos dos nucleotídios).
3. Afetar os microtúbulos do fuso mitótico (taxol, vimblastina). Esses agentes geralmente são administrados em combinação, durante curtos períodos ou continuamente, dependendo da sensibilidade do tipo de tumor, e evitando efeitos tóxicos em órgãos altamente sensíveis, como medula óssea, epitélio intestinal, rins e sistema nervoso.

Existem dois tipos de resistência dos tumores aos agentes quimioterápicos:

1. **Resistência intrínseca** (tumores geralmente refratários a muitos agentes — melanoma, câncer hepático, células do carcinoma renal).
2. **Resistência adquirida** (tumores que se tornaram resistentes à quimioterapia após sensibilidade inicial).

Uma forma de resistência adquirida é causada pelos genes **da família dos genes de resistência a multidrogas** (***mdr***) (Fig. 1-54). Esses genes codificam bombas dependentes de ATP envolvidas no transporte de grandes compostos orgânicos. Trataremos novamente da família dos genes ***mdr*** no Capítulo 17, Glândulas Digestórias, quando discutirmos o mecanismo de secreção da bile pelos hepatócitos.

O gene mais estudado, envolvido na resistência à quimioterapia contra o câncer, é o ***mdr-1***. A exposição repetida a determinados agentes quimioterápicos está relacionada com a superexpressão do ***mdr-1*** e com o aumento da exportação dos agentes antitumorais quando eles penetram na célula tumoral.

O dano induzido ao DNA pela quimioterapia e radioterapia — **estresse genotóxico** — dispara a ativação da **p53**, um fator de transcrição tetramérico que destrói as células

terminalmente danificadas através da ativação da morte celular programada ou **apoptose** (Quadro 1-T). Nas **células normais**, o estresse genotóxico leva à *inibição* da **Mdm2** (do inglês ***mouse double minute 2***) permitindo a ativação da p53, bem como a continuação do crescimento normal e desenvolvimento (Fig. 1-54).

Quadro 1-T p53, uma proteína supressora de tumor

- A proteína supressora de tumor p53 protege a integridade do DNA em resposta ao estímulo danoso, denominado **estresse genotóxico**.
- A função protetora depende da capacidade da p53 de induzir a morte celular programada ou **apoptose**, ou **interromper as atividades do ciclo celular** quando uma célula sofre estresse genotóxico.
- De que modo a p53 funciona? Como fator de transcrição, a p53 controla a ativação transcricional dos genes pró-apoptóticos. Através desse mecanismo, uma célula afetada por estresse genotóxico é eliminada.
- O que pode dar errado? A **perda da função da p53** pode ocorrer devido a mutações no **gene** *TP53*, que codifica a p53 — ou por uma via anormal de sinalização que controla a função da p53 (**Fig. 1-54**).
- Por que a p53 é importante? As células cancerosas são altamente sensíveis a sinais apoptóticos, porém podem sobreviver caso haja grande perda na função da p53.

A Mdm2 é uma **ubiquitina ligase** que se liga à p53 e facilita sua degradação dependente de ubiquitina no citoplasma pelo **proteossomo 26S** (Fig. 3-14 no Capítulo 3, Sinalização Celular). A inibição da Mdm2 (p. ex., pela **ARF** — do inglês ***alternate reading frame***, que significa fase e leitura alternada —, uma proteína de 14 kDa) permite que a p53 ative suas funções de supressão de tumor. A Mdm2 exerce efeito inibitório semelhante sobre a proteína de supressão do retinoblastoma (proteína Rb). Os níveis proteicos de ARF, Mdm2 e p53 não são abundantes em células livres do estresse genotóxico. A meia-vida da p53 é de apenas 10 a 15 minutos.

Nas **células cancerosas**, três possíveis mecanismos podem impedir a destruição celular após o estresse genotóxico:

1. A Mdm2 é incapaz de inibir a função de supressão de tumor da p53.
2. Uma inativação mutacional afeta a função da p53.
3. A cascata de apoptose é interrompida (p. ex., perda na ativação da caspase 9).

Mutações no gene ***TP53***, que codifica a proteína p53, são observadas em 50% dos cânceres humanos. A perda da expressão do gene *TP53* por mutação dominante autossômica é responsável pelo fenótipo multicâncer conhecido como **síndrome de Li-Fraumeni** (Quadro 1-U). O *p53* **é um gene supressor de tumor**. A inativação da atividade de p53 é interrompida em células cancerosas resistentes aos fármacos (Fig. 1-54). A perda da expressão de p53 é observada nas células humanas cancerosas, e

estudos clínicos sugerem que a inativação da expressão de p53 está relacionada com a resistência aos agentes quimioterápicos.

Quadro 1-U Síndrome de Li-Fraumeni

- A síndrome de Li-Fraumeni (**LFS**) é uma condição autossômica dominante caracterizada pela predisposição ao câncer.
- Diversos tipos de câncer se desenvolvem em indivíduo jovem (com menos de 45 anos de idade); tumores cerebrais, tumores mamários (40% dos tumores em indivíduos do sexo feminino), leucemia aguda, bem como sarcomas dos tecidos moles e ósseo.
- A LFS é causada por mutação no **gene que codifica a proteína supressora de tumor p53**, um fator de transcrição com função regulatória sobre o ciclo celular.
- A incidência da LFS é baixa. Embora o câncer inicial possa ser tratado com sucesso nas crianças afetadas, existe risco significativo de subsequente desenvolvimento de um segundo tumor maligno primário.

Os agentes farmacológicos que se ligam à Mdm2 podem estabilizar ou aumentar os níveis de p53 nas células cancerosas para exercer atividade supressora de tumor através das suas funções de indução da morte. Discutiremos em detalhes o mecanismo de morte celular programada ou apoptose no Capítulo 3, Sinalização Celular.

Cariotipagem

Existem **22 pares de cromossomos autossômicos** e **um par de cromossomos sexuais** (**XX ou XY**) **nos humanos**. Os cromossomos podem ser classificados, de acordo com o comprimento e a posição do centrômero, em sete diferentes grupos, identificados pelas letras A a G.

Na notação da citogenética humana, o número total de cromossomos (46) é seguido pelo número total de cromossomos sexuais (Fig. 1-55). Um **indivíduo do sexo masculino normal** é identificado como **46, XY** (46 cromossomos, incluindo o par de cromossomos XY), e um indivíduo do sexo feminino, como **46,XX** (46 cromossomos, incluindo o par de cromossomos XX).

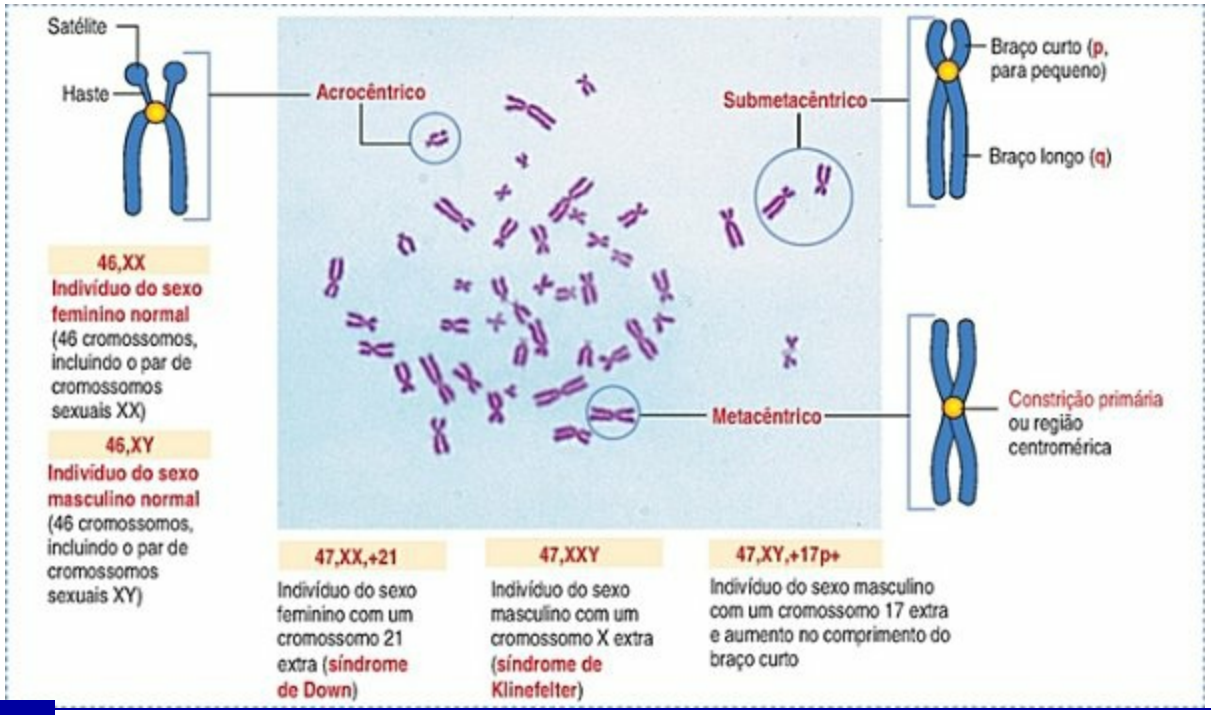


Figura 1-55 Nomenclatura dos cromossomos humanos: cariótipos normais e anormais

Os cromossomos autossômicos extras são indicados colocando o número dos cromossomos extras após os cromossomos sexuais com um sinal de adição (+). 47,XX+21 é o cariótipo de um indivíduo do sexo feminino com trissomia do 21 (**síndrome de Down**). Um indivíduo do sexo masculino com um cromossomo X extra é sinalizado como **47,XXY**.

Um sinal de adição ou subtração é colocado seguido do símbolo cromossômico para indicar aumento ou redução do comprimento do braço.

A letra **p** simboliza o **braço curto**, e a letra **q**, o **braço longo**. **47,XY,+17p+ identifica um indivíduo do sexo masculino com 47 cromossomos, incluindo um cromossomo adicional 17, com aumento no comprimento do seu braço curto.**

Conceitos essenciais | Epitélio

• O epitélio é um dos quatro tecidos básicos, sendo os outros três os tecidos conjuntivo, muscular e nervoso.

Os epitélios podem ser classificados em três grupos principais com base (1) no **número de camadas** (uma camada: epitélio simples; mais de uma camada: epitélio estratificado), (2) no **formato das células** (epitélio pavimentoso, epitélio cúbico e epitélio cilíndrico) e (3) no **formato das células da camada mais externa** (epitélio estratificado pavimentoso, epitélio estratificado cúbico e epitélio estratificado cilíndrico). O epitélio estratificado pavimentoso pode, ainda, ser dividido nos tipos moderadamente queratinizado (geralmente denominado não queratinizado) e altamente queratinizado. A denominação **endotélio** identifica o epitélio simples pavimentoso que reveste os vasos sanguíneos e linfáticos. O termo **mesotélio** é utilizado para descrever o epitélio simples pavimentoso ou cúbico que reveste as serosas (peritônio, pericárdio e pleura). Os tumores originados no mesotélio são denominados **mesoteliomas**.

• Um importante componente do citoesqueleto das células epiteliais são as proteínas queratinas (citoqueratinas). O

patologista procura a presença de queratinas para determinar a origem epitelial de um tumor (denominado **carcinoma**, diferentemente dos tumores derivados do tecido conjuntivo, denominados **sarcomas**).

- Um tipo intermediário é o epitélio pseudoestratificado, no qual todas as células ficam em contato com a lâmina basal, porém nem todas alcançam o lúmen. O epitélio de transição, ou **urotélio**, que reveste as passagens urinárias pode ser relacionado com o epitélio pseudoestratificado, embora apresente a aparência de um epitélio estratificado pavimentoso. As células mais externas do urotélio da bexiga possuem a capacidade de alterar sua geometria e configuração da superfície em resposta às forças tensoras exercidas pela urina.
- Um refinamento da classificação de epitélios selecionados se baseia nas diferenças apicais, como **cílios**, **microvilosidades** e **estereocílios**. Um epitélio pseudoestratificado ciliado é observado ao longo do trato respiratório e no oviduto. O epitélio simples cúbico de segmentos do néfron e o epitélio simples cilíndrico do intestino delgado contêm microvilosidades, formando uma borda em escova pelo domínio apical. Os estereocílios são observados do revestimento epitelial do epidídimo e células pilosas do ouvido interno.

As células epiteliais organizam-se em camadas que estão intimamente ligadas por estruturas especializadas associadas à membrana plasmática como as **junções de oclusão**, **junções de adesão** (desmossomos pontuais ou em citurão, bem como hemidesmossomos) e **junções comunicantes**.

- As células do epitélio são altamente polarizadas, possuindo um **domínio apical** e um **domínio basolateral**. Os limites dos domínios são definidos pela distribuição das junções e seus componentes, a distribuição polarizada da actina do citoesqueleto e a presença de membrana basal na superfície basal.
- O domínio apical de algumas células epiteliais apresenta diferenciações projetadas para o lúmen. As diferenciações apicais podem ser móveis (**cílios**) e não móveis (**microvilosidades** e **estereocílios**). Os cílios móveis contêm um **axonema**, formado por uma **organização concêntrica de nove pares de microtúbulos** envolvendo um par central. Os cílios se originam do **corpúsculo basal** — um derivado do centríolo — inserido na membrana plasmática apical. Diferentemente do axonema, o corpúsculo basal e os centríolos são formados por **nove tríades de microtúbulos organizados em um arranjo helicoidal**. Não existem microtúbulos centrais nos corpúsculos basais e nos centríolos. As microvilosidades e os estereocílios não móveis contêm um **núcleo de microfilamentos de actina**. As microvilosidades apresentam comprimento uniforme. Os estereocílios são mais longos, seu comprimento é variável e, no epitélio do epidídimo, apresentam tendência a se ramificarem.
- A posição e a estabilidade da camada de células epiteliais são mantidas pelas **moléculas de adesão** e pelas **junções celulares**.
- As **moléculas de adesão celular** podem ser classificadas como **dependentes de Ca^{2+}** ou **independentes de Ca^{2+}**. As **caderinas** e **selectinas** são dependentes de Ca^{2+}. As **moléculas de adesão celular (CAMs) da superfamília das imunoglobulinas** e as **integrinas** são independentes de Ca^{2+}. Diferentemente das caderinas, selectinas e CAMs, as integrinas são compostas por duas subunidades, α e β, formando um heterodímero.

As **caderinas** constituem *cis*-homodímeros homofílicos, que interagem, através do domínio extracelular, com dímeros semelhantes ou diferentes presentes na célula epitelial adjacente (formando *trans*-homodímeros ou heterodímeros). O **domínio intracelular** das caderinas interage com o complexo das cateninas formado pelas cateninas α, β e γ. O complexo das cateninas interage com a actina filamentosa através de proteínas de adaptação (α-actinina, vinculina e formina 1).

As **selectinas** interagem com ligantes carboidratos através do seu domínio de reconhecimento de carboidratos; desempenham um importante papel no endereçamento (*homing*), na migração transendotelial dos neutrófilos, linfócitos e macrófagos durante a **inflamação** e no depósito de estrias de gordura no espaço subendotelial dos vasos sanguíneos durante **lesões ateroscleróticas precoces**.

O domínio extracelular imunoglobulina-*like* das **CAMs** se liga a moléculas idênticas (ligação homotípica) ou diferentes (ligação heterotípica) presente em outra célula adjacente. O CD4 da CAM é o receptor de HIV-1 nas células T (células *helper*).

As **integrinas** são heterodímeros formados por duas subunidades associadas, α e β. O **domínio extracelular** da subunidade β das integrinas se liga à laminina e fibronectina, dois componentes da **lâmina basal**. Proteoglicanas e colágenos se ligam à laminina e à fibronectina para formar a **lâmina reticular**. O **domínio intracelular** das integrinas se liga à actina filamentosa através das proteínas adaptadoras α-actinina, vinculina e talina. As integrinas estabelecem uma ligação entre a matriz extracelular e o citoesqueleto interno.

- A membrana basal é uma estrutura **PAS positiva** presente no domínio basal das células epiteliais, sendo formada pelas lâminas basal e reticular, que podem ser definidas utilizando microscopia eletrônica. O patologista precisa procurar pela integridade da lâmina basal para determinar se células epiteliais malignas estão restritas à camada epitelial (carcinoma *in situ*) ou invadiram o tecido conjuntivo adjacente onde estão presentes vasos sanguíneos e linfáticos.
- Relacionadas com as funções das integrinas estão as **proteínas ADAM**. O domínio desintegrina de ADAMs selecionadas pode bloquear a afinidade de ligação das integrinas. O domínio metaloproteinase das ADAMs pode participar do espalhamento dos fatores de crescimento, citocinas e receptores ancorados ao domínio extracelular da membrana plasmática. As ADAMs desempenham um papel na angiogênese, fertilização, neurogênese e câncer.
- As junções celulares não somente mantêm a integridade mecânica do epitélio mas também podem funcionar como estruturas de sinalização em relação à posição celular e são capazes de modular o crescimento celular ou a morte celular programada (apoptose). As junções intercelulares podem ser **simétricas**, como as **junções de oclusão**, **desmossomos em cinturão** (zônula aderente), **desmossomos pontuais** (mácula aderente) e **junções comunicantes**, ou **assimétricas**, como os **hemidesmossomos**.
- As **junções de oclusão** são formadas por duas proteínas transmembrana — as tetraspaninas **ocludinaína** e **claudina** — e duas proteínas imunoglobulina-*like* — **moléculas de adesão juncional** (**JAMs**) e **nectinas**. Estas últimas estão associadas à proteína afadina, formando o complexo afadina-nectina. As JAMs e as nectinas formam dímeros (denominados *cis*-dímeros), e dímeros inseridos na membrana plasmática oposta interagem uns com os outros (***trans*-dímeros**).

As proteínas adaptadoras da **zônula de oclusão** ZO-1, ZO-2 e ZO-3 ligam ocludina, claudinas, JAMs e o complexo afadina-nectina aos **microfilamentos de actina**. As claudinas constituem o esqueleto das linhas juncionais visualizadas na micrografia eletrônica de criofraturas.

As junções de oclusão constituem uma circunferência separando o domínio apical do domínio basolateral. Substâncias podem cruzar as camadas epiteliais e endoteliais utilizando duas vias distintas: a **via transcelular** e a **via paracelular**. As junções de oclusão regulam o transporte paracelular de íons e moléculas de uma forma dependente de carga e tamanho.

Semelhantemente às junções de oclusão, a **zônula aderente** (**desmossomos em cinturão**) também apresenta

distribuição cincunferencial e interage com filamentos de actina. Uma característica distinta é a presença de uma placa contendo **desmoplaquina**, **placoglobina** (γ-catenina) e **placofilina**. As caderinas (**desmocolinas** e **desmogleínas**) e o complexo afadina-nectina ligam as membranas plasmáticas de células adjacentes. A região intracelular das caderinas interage com a actina através do complexo das cateninas.

A **mácula aderente** (**desmossomos pontuais**) fornece força e rigidez à camada de células epiteliais, particularmente no epitélio pavimentoso estratificado, e liga os cardiomiócitos adjacentes como um componente do disco intercalar. Diferentemente do cinto de desmossomos em cinturão, os desmossomos pontuais são restritos. A placa — que contém desmoplaquina, placoglobina e placofilina — é o sítio de inserção dos filamentos intermediários de queratina (denominados **tonofilamentos**) ou de desmina (disco intercalar). A proteína de ligação ao filamento intermediário na placa é a desmoplaquina. O complexo das cateninas não está presente. As desmocolinas e as desmogleínas são as caderinas predominantes.

Os **hemidesmossomos** são junções de ancoragem assimétricas encontradas na região basal das células epiteliais; são formados por dois componentes: uma **placa** interna, associada aos filamentos intermediários, e uma **placa** externa que ancora o hemidesmossomo à lâmina basal através de filamentos de ancoragem (laminina 5).

As **junções comunicantes** são **junções** simétricas **de comunicação** (em vez de junções de ancoragem). Os canais juncionais são formados por grupos de canais intercelulares conectando o citoplasma de células adjacentes. Existem mais de 20 **monômeros de conexina**, cada um identificado pela massa molecular correspondente. Seis monômeros de conexinas formam um **conexon** inserido na membrana plasmática. Os conexons pareiam com sua réplica presente na membrana plasmática da célula adjacente e formam um **canal intercelular central**, permitindo a difusão célula-célula de íons e pequenas moléculas. Uma mutação no gene *conexina32* (*Cx32*) na **célula de Schawnn produtora de mielina** é a causa da **doença de Charcot-Marie-Tooth** associada ao cromossomo X, um distúrbio desmielinizante dos neurônios do sistema periférico.

- A **membrana basal** tem dois componentes: a **lâmina basal**, em contato direto com a superfície celular basal, e a **lâmina reticular**, formada pela fibronectina e fibras de colágeno, e que interage com o tecido conjuntivo. A lâmina basal é formada pela laminina, colágeno do tipo IV, entactina e proteoglicanas; constitui um componente importante da **barreira de filtração glomerular** nos rins. Uma lâmina basal cobre a superfície das células musculares contribui para a manutenção da integridade da fibra do músculo esquelético durante a contração. Uma interrupção no relacionamento lâmina basal-célula muscular dá origem a **distrofias musculares**. A membrana basal pode ser reconhecida na microscopia de luz pela coloração **PAS**.
- O citoesqueleto é formado por **microfilamentos** (7 nm de espessura), **microtúbulos** (25 nm de diâmetro) e **filamentos intermediários** (10 nm de diâmetro). A unidade básica de um microfilamento é o monômero de **actina G**. A **polimerização dependente de ATP** dos monômeros forma um filamento de actina F de 7 nm de espessura. Os monômeros adicionados na **extremidade farpada** do filamento se movem semelhante a uma escada rolante, ou *treadmill*, ao longo do filamento até que se desliguem pela despolimerização na **extremidade pontiaguda**.

As proteínas motoras, como a **miosina Va**, transportam vesículas com cargas ao longo da actina F. Um **defeito na miosina Va** é a causa da **síndrome de Griscelli**, um distúrbio no transporte de melanossomos dos melanócitos para os queratinócitos na epiderme. Os pacientes com a síndrome de Griscelli apresentam cabelos grisalhos, albinismo parcial, defeitos neurológicos ocasionais e imunodeficiência.

A **actina F associada à miosina II** forma as estruturas contráteis das células musculares cardíacas e esqueléticas, representando os componentes dos **miofilamentos** das **miofibrilas**, formadas por uma cadeia linear de sarcômeros, são a unidade contrátil básica encontrada no citoplasma das células musculares estriadas.

Os microtúbulos são formados por **dímeros das tubulina** α **e** β. Os dímeros da tubulina organizados longitudinalmente formam os **protofilamentos**. **Treze protofilamentos** associados lado a lado uns com os outros formam um **microtúbulo**. Os microtúbulos sofrem fases alternadas de lento crescimento e rápida despolimerização, um processo chamado de **instabilidade dinâmica**. A polimerização das subunidades de tubulina é **dependente de GTP**.

Os microtúbulos organizam os **centrossomos**, estruturas formadas por um par de **centríolos** envoltos pela matriz pericentriolar. Cada centríolo é formado por **nove tríades de microtúbulos organizados de forma helicoidal**. Os centríolos duplicam-se durante o ciclo celular em preparação para a montagem do **fuso mitótico** durante a divisão celular; originam os **corpúsculos basais**, o local de origem dos **cílios**.

O **aparato mitótico** é formado por um **centro mitótico**, representado pelo centrossomo, e o **fuso mitótico**, constituído por três tipos de microtúbulos: (1) **microtúbulos radiais**, (2) **microtúbulos do cinetócoro** e (3) **microtúbulos polares**. Os microtúbulos do cinetócoro se ligam ao **cinetócoro**, um grupo de proteínas associadas ao **centrômero**, a constrição primária de um cromossomo. O centrossomo e o centrômero, apesar de nomes assemelhados, representam duas estruturas diferentes.

Os microtúbulos são um alvo para a **quimioterapia contra o câncer** com o propósito de bloquear a divisão celular das células tumorais pela desestabilização ou estabilização da instabilidade dinâmica. Os derivados dos **alcaloides da** *vinca* e o **taxol** vêm sendo amplamente utilizados.

O **axonema** é formado por **nove pares de microtúbulos em uma organização concêntrica**, envolvendo um **par central de microtúbulos**. Cada dupla consiste em um **túbulo A**, formado por 13 protofilamentos e intimamente associado a um **túbulo B**, formado por 10 a 11 protofilamentos. Os axonemas estão presentes nos **cílios** e **flagelos** da cauda do espermatozoide. **Braços de dineína**, uma **ATPase**, são ligados ao túbulo A. A ATPase hidrolisa o ATP para usar a energia visando ao deslizamento dos microtúbulos, a base para o movimento ciliar e flagelar.

Os microtúbulos fornecem trilhos para as proteínas motoras transportadoras de carga vesicular e não vesicular dentro da célula. Os motores moleculares, como a **quinesina** e a **dineína citoplasmática**, medeiam o transporte de cargas. Existem três principais sistemas de transporte baseados nos microtúbulos: o **transporte axonemal**, que consiste no **transporte intraciliar** e no **intraflagelar**; o **transporte axonal**; e o **transporte intramanchete**. A manchete é uma estrutura transitória envolvida no desenvolvimento do espermatozoide.

A **síndrome de Bardet-Biedl**, um distúrbio dos corpúsculos basais e cílios resultante do **transporte intraciliar defeituoso**, é caracterizada por distrofia retiniana, obesidade, polidactilia, displasia renal, anormalidades no trato reprodutivo e dificuldade de aprendizado.

A **síndrome de Kartagener**, um distúrbio nos axonemas dos **braços de dineína defeituosos ou ausentes**, está associada à bronquiestasia e infertilidade (redução da motilidade do espermatozoide e do transporte do óvulo pelo oviduto).

Os filamentos intermediários são formados por monômeros que possuem uma região central enrolada, ladeado por regiões globulares. Diferentemente da actina F e dos microtúbulos, a montagem dos filamentos intermediários é regulada pela **fosforilação-desfosforilação**.

Existem diferentes tipos de filamentos intermediários, como os **tipos I e II das queratinas** (marcadores das células

epiteliais), **vimentina** (presentes em células derivadas do mesênquima), **desmina** (abundante nas células musculares), **proteína glial fibrilar ácida** (um marcador das células da glia), **neurofilamentos** (encontrados nos neurônios) e **laminas** (formando a lâmina nuclear associada à camada interna do envoltório nuclear).

Os distúrbios nas queratinas causam **doenças bolhosas** na pele. A expressão gênica defeituosa das laminas causa um grupo de doenças denominadas **laminopatias**, que afetam o tecido muscular (p. ex., **distrofia muscular de Emery-Dreifuss**), tecido nervoso (**doença do tipo 2B1 de Charcot-Marie-Tooth**) e tecido adiposo (**lipodistrofia familiar do tipo Dunnigan**).

- O **núcleo celular** é formado pelo **envoltório nuclear**, **cromatina** e **nucléolo**. O envoltório nuclear apresenta **poros nucleares**, uma estrutura tripartida formada por anéis octogonais interno e externo, bem como por um corpo cilíndrico, que possuem diversas proteínas denominadas **nucleoporinas**. A **Ran-GTPase regula o transporte nucleocitoplasmático** pelos poros nucleares, permitindo a passagem de proteínas com uma **sequência de importação nuclear** associada a um complexo de proteínas de **importinas α e β, assim como Ran-GDP**. No núcleo, a Ran-GDP é convertida em Ran-GTP pelo RCCI, um permutador de GDP-GTP, e o complexo de importação proteico das importinas é desfeito. A Ran-GTP se associa às **exportinas**, e as proteínas com **sequência de exportação nuclear** são transplantadas para o citoplasma. A **Ran-GTP interage com a Ran-GBP1, sendo convertida em Ran-GDP** pela hidrólise estimulada pela **Ran-GAP**. A carga é liberada, e a Ran-GDP fica pronta para iniciar outro ciclo de transporte.

Existem duas formas de cromatina: a **heterocromatina** (transcricionalmente inativa) e a **eucromatina** (transcricionalmente ativa). Uma das duas cromatinas permanece condensada em toda célula somática dos indivíduos do sexo feminino, um processo conhecido como **compensação de dose**. O cromossomo X condensado pode ser visualizado como massa de heterocromatina adjacente ao envoltório nuclear (denominado **corpúsculo de Barr**) e na forma de baqueta nos leucócitos polimorfonucleados.

O **núcleo** é formado por um **centro fibrilar** (cromatina contendo genes RNAr repetidos, RNA polimerase I e SRP); um **componente fibrilar denso** (contendo as proteínas fibrilarina e nucleolina); e um **componente granular** (os sítios de montagem das subunidades ribossômicas).

Técnicas de coloração e a autorradiografia podem determinar a **localização dos ácidos nucleicos** nas células. A reação de Feulgen detecta o DNA. Os corantes básicos podem localizar tanto o DNA quanto o RNA. O pré-tratamento com RNAse ou DNAse pode definir a identidade da coloração basofílica. A autorradiografia é baseada na administração de um precursor radiomarcado nas células vivas. Os sítios radioativos podem ser encontrados utilizando uma emulsão fotográfica, que, após desenvolvimento e fixação, produz grãos de prata nos sítios onde o precursor radiomarcado está localizado. Esse procedimento permite o estudo do ciclo celular e a detecção dos sítios envolvidos na síntese, glicosilação e transporte proteico. A separação de células utilizando fluorescência ativada permite a identificação e separação dos tipos celulares utilizando marcadores presentes na superfície celular, e o estudo do ciclo celular baseia-se no conteúdo de DNA.

- O **ciclo celular** é definido como o intervalo entre duas divisões celulares sucessivas (mitótica ou meiótica), resultando na produção de duas células filhas. Tradicionalmente, o ciclo celular é composto por duas principais fases: (1) **intérfase** e (2) **mitose** (ou meiose). A intérfase consiste na fase S (síntese do DNA), precedida pela fase G_1 e seguida pela fase G_2.

As fases da mitose são:

1. **Prófase** (os centrossomos se organizam no fuso mitótico, as laminas são fosforiladas; cada cromossomo é formado de cromátides irmãs mantidas unidas por um centrômero; as proteínas **coesina** mantêm unidas as regiões não centroméricas; a **condensina** compacta a cromatina).
2. **Metáfase** (os microtúbulos do cinetócoro se ligam ao cinetócoro presente em cada cromossomo; os cromossomos se alinham na **placa equatorial**; o **complexo promotor da anáfase se desfaz** caso essa ligação dos microtúbulos do cinetócoro esteja correta).
3. **Anáfase** (a **topoisomerase** libera as fibras condensadas da cromatina; as cromátides se separam umas das outras e se movem para mais próximo dos seus respectivos polos — **anáfase A** —, e os polos celulares são separados mediante a ação dos microtúbulos polares — **anáfase B**).
4. **Telófase** (as laminas são desfosforiladas e o envoltório nuclear remontado; os cromossomos se condensam; um anel contrátil [actina-miosina] se desenvolve durante a citocinese; os microtúbulos do fuso desaparecem).

Em uma visão mais moderna, o ciclo celular é formado por três ciclos distintos: (1) **ciclo citoplasmático** (ativação sequencial de proteínas quinases dependentes de ciclinas; (2) **ciclo nuclear** (replicação do DNA e condensação do cromossomo); (3) **ciclo centromérico** (duplicação dos dois centríolos — centríolos mãe e filho — em preparação para a montagem do aparato mitótico).

A **cariotipagem** é a análise estrutural e numérica dos cromossomos metafásicos. Um indivíduo do sexo masculino normal apresenta o complemento cromossômico **46,XY** (46 cromossomos, incluindo o par de cromossomos sexuais XY). Um indivíduo do sexo feminino normal apresenta o complemento cromossômico **46,XX** (46 cromossomos, incluindo o par de cromossomos sexuais XX). Dependendo da posição do centrômero ou constrição primária, os cromossomos são classificados como **metacêntricos, submetacêntricos e acrocêntricos**.

As proteínas quinases dependentes de ciclina controlam a progressão e o cumprimento do ciclo celular. As **proteínas supressoras de tumor** controlam a progressão do ciclo celular. A **proteína Rb desfosforilada**, uma supressora de tumor, liga-se aos fatores de transcrição e reprime a atividade gênica. Os fatores de transcrição se dissociam da **proteína Rb fosforilada** e estimulam a progressão do ciclo celular. O **retinoblastoma**, um tumor ocular maligno, é observado quando o gene *Rb* sofre mutação.

Outra proteína supressora de tumor é a **p53**, um fator de transcrição com função reguladora sobre o ciclo celular. Mutações no gene *p53* são observadas em pacientes com leucemias, linfomas e tumores cerebrais. A **p53 possui função celular protetora**; pode induzir à apoptose ou interromper o ciclo celular quando a célula sofre estresse perigoso (denominado **estresse genotóxico**). Mutações do gene *p53* impedem essa função protetora.

A **síndrome de Li-Fraumeni** é causada pela mutação do gene *p53*. Pacientes jovens apresentam predisposição a cânceres (tumores cerebrais, mamários, leucemia aguda, bem como sarcomas dos tecidos moles e ósseos).

A **quebra do envoltório nuclear** ocorre no final da prófase, envolve a fragmentação do envoltório nuclear, dissociação dos complexos de poro nuclear e **fosforilação das laminas (despolimerização). A remontagem do envelope nuclear envolve a desfosforilação das laminas** por uma proteína fosfatase.

Os **telômeros** são as regiões terminais nos cromossomos formados por uma sequência repetida de nucleotídios. Quando a DNA polimerase falha em copiar as extremidades cromossômicas, os telômeros são reduzidos em tamanho a cada divisão celular até que a integridade do cromossomo não possa mais ser mantida. As células germinativas, tanto

masculinas quanto femininas, podem proteger os telômeros através da enzima **telomerase**, que não está presente nas células somáticas. A maioria das células tumorais expressa a telomerase.

2.

GLÂNDULAS EPITELIAIS

Desenvolvimento das glândulas epiteliais

A maioria das glândulas desenvolve-se como proliferação de células epiteliais que penetram no tecido conjuntivo subjacente (Fig. 2-1). As **glândulas exócrinas** permanecem conectadas à superfície do epitélio por meio de um ducto excretor que transporta a secreção para o exterior. As **glândulas endócrinas não têm ducto excretor**, e seu produto é liberado na circulação sanguínea.

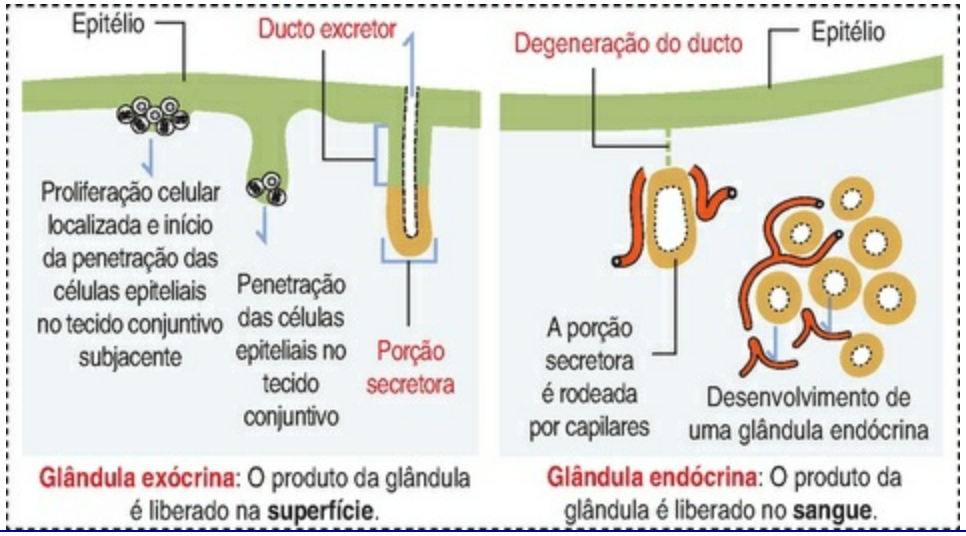


Figura 2-1 Desenvolvimento das glândulas exócrinas e endócrinas

As glândulas endócrinas são rodeadas por capilares fenestrados. Normalmente armazenam as secreções que sintetizam e as liberam depois de serem estimuladas por sinais químicos ou elétricos. Glândulas exócrinas e endócrinas podem ser encontradas juntas (p. ex., no pâncreas), podem formar estruturas separadas em órgãos endócrinos (tireoide, paratireoide) ou podem se apresentar como células isoladas (células enteroendócrinas). As glândulas endócrinas serão estudadas mais adiante no Capítulo 18, Sistema Neuroendócrino, e no Capítulo 19, Sistema Endócrino.

Classificação das glândulas epiteliais

De acordo com o tipo de **ducto excretor**, as glândulas são classificadas em **simples** e

ramificadas (também denominadas **compostas**). Uma glândula é **simples** (Fig. 2-2) quando seu ducto excretor não é ramificado e é **ramificada** quando seu ducto excretor se subdivide (Fig. 2-3).

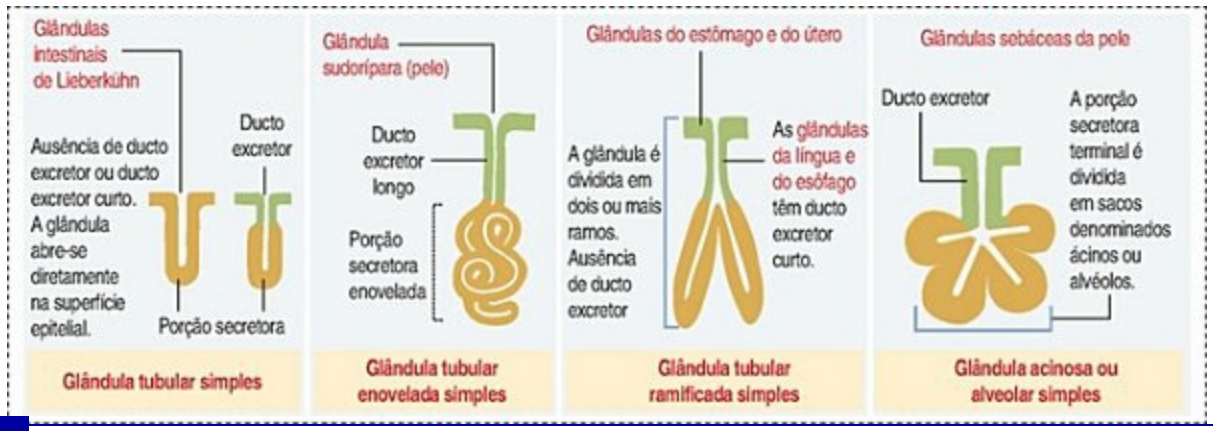


Figura 2-2 Glândulas simples

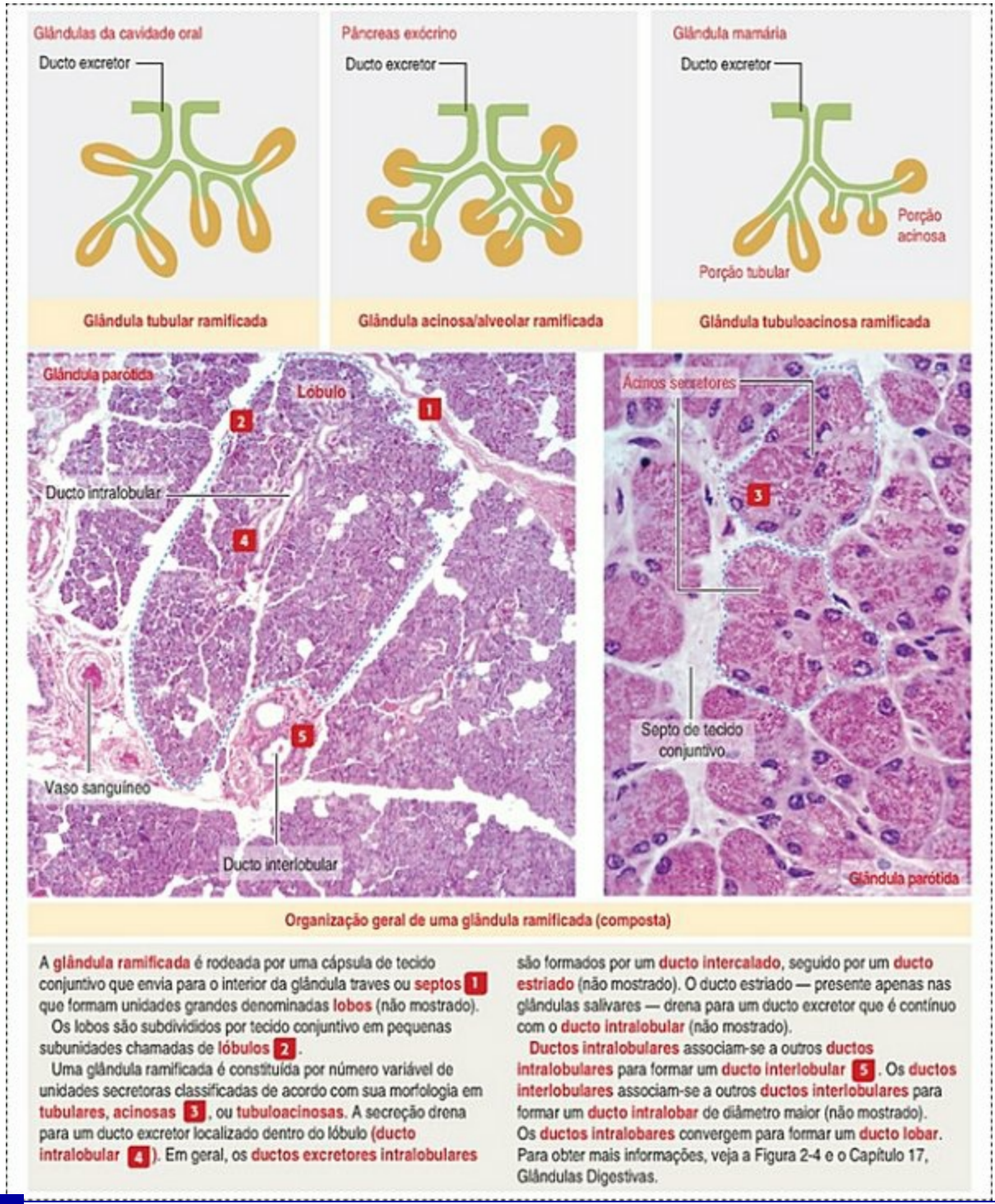


Figura 2-3 Glândulas com ductos ramificados

A porção secretora pode ser unicelular ou multicelular

Uma **glândula exócrina** tem dois componentes: uma **porção secretora** e um **ducto excretor**. A **porção secretora** da glândula pode ser formada por uma única célula (**unicelular**, como as **células caliciformes** do epitélio respiratório e do intestino) ou por muitas células (**multicelular**).

De acordo com a **forma** da porção secretora (Figs. 2-2 e 2-3), as glândulas podem ser **tubulares**, **enoveladas** ou **alveolares** (do latim *alveolus*, pequeno saco oco; plural *alveoli*). Estas últimas também são denominadas **acinosas** (do latim *acinus*, uva; plural

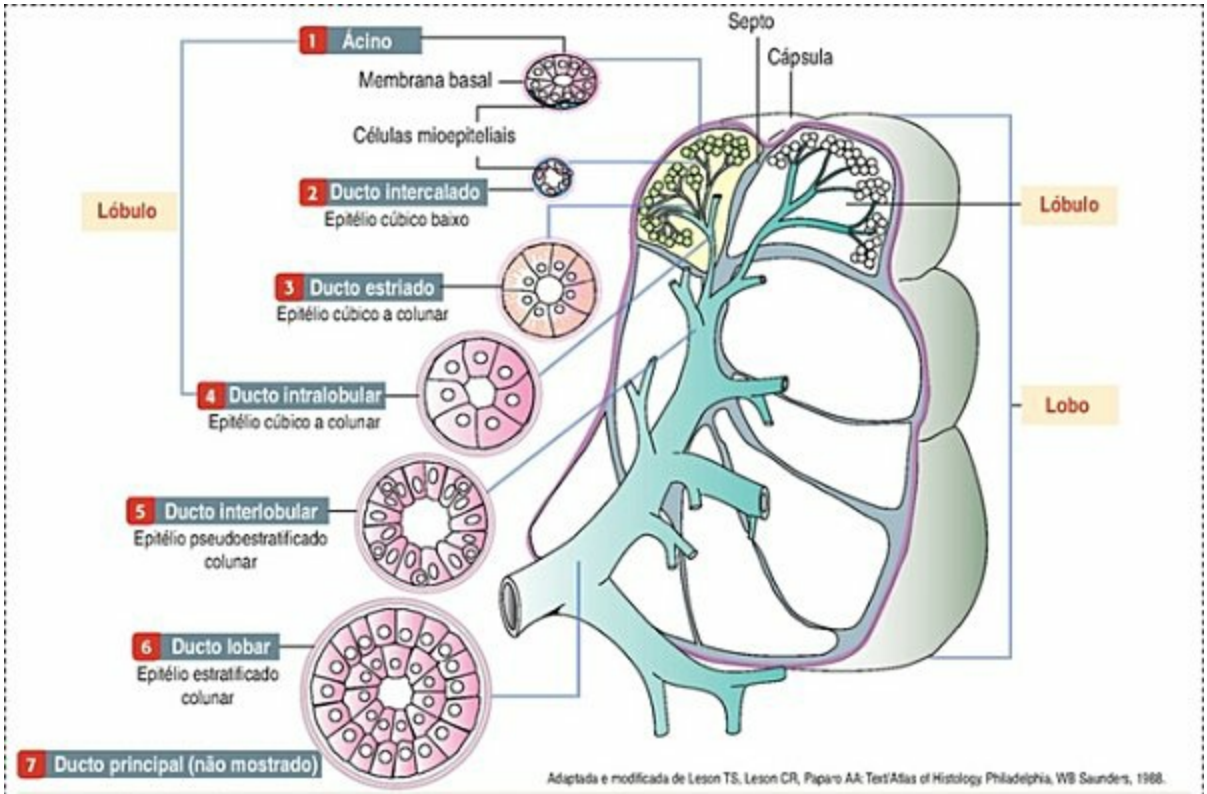
acini).

As glândulas tubulares são encontradas no intestino grosso. As glândulas sudoríparas da pele são glândulas enoveladas típicas. A glândula sebácea da pele é um exemplo de glândula alveolar.

Forma da porção secretora

De acordo com a **forma da porção secretora**, as glândulas podem ser classificadas em **tubulares simples** ou **alveolares simples** (também chamadas de acinosas simples). Além disso, porções secretoras tubulares e alveolares podem coexistir com ductos excretores ramificados; uma glândula assim formada é denominada glândula **tubuloalveolar** (ou tubuloacinosa) **ramificada** (**ou composta**) (p. ex., as glândulas salivares). A glândula mamária é um exemplo de glândula alveolar ramificada.

A glândula ramificada (Fig. 2-4) é circundada por uma **cápsula**. **Septos** ou **trabéculas** estendem-se da cápsula para o interior do tecido glandular. Septos grandes dividem a glândula em vários **lobos**. Ramificações dos septos que separam lobos adjacentes dividem os lobos em compartimentos menores denominados **lóbulos**.



Adaptada e modificada de Leson TS, Leson CR, Paparo AA: Text/Atlas of Histology Philadelphia, WB Saunders, 1988.

Todas as glândulas exócrinas ramificadas contêm componentes epiteliais (ductos e ácinos secretores) denominados parênquima e tecido conjuntivo de sustentação, que inclui vasos sanguíneos e nervos, chamado de estroma.

A glândula é envolta por uma cápsula de tecido conjuntivo que penetra nela e se ramifica, formando septos que subdividem o parênquima.

Nas glândulas ramificadas grandes, o parênquima é subdividido anatomicamente em lobos. Lobos adjacentes são separados por um septo interlobar. Um lobo é formado por lóbulos, separados uns dos outros por um septo interlobular delgado.

Os septos sustentam as ramificações principais do ducto excretor. Os ductos interlobulares estendem-se ao longo dos septos interlobulares; os ductos interlobares estendem-se ao longo dos septos interlobares. Contudo, os ductos intralobulares estão dentro dos lóbulos e são rodeados por pouco tecido conjuntivo.

Os ductos intralobulares são revestidos por epitélio simples cúbico a colunar, enquanto o revestimento epitelial dos ductos interlobulares é pseudoestratificado colunar. Os ductos lobares são revestidos por epitélio estratificado colunar.

Figura 2-4 Esquema da histologia de uma glândula salivar composta

Durante o desenvolvimento, o ducto excretor principal dá origem a ramificações que passam entre os lobos (**interlobares**) ou dentro dos lobos (**intralobares**). Ramificações pequenas derivadas de cada um desses ductos originam subdivisões pequenas que constituem os **lóbulos** da glândula. Essas ramificações podem ser encontradas primeiro entre os lóbulos (**interlobulares**) e dentro dos lóbulos (**intralobulares**). Detalhes adicionais são apresentados no Capítulo 17, Glândulas Digestivas.

Tipos de secreção

Com base no tipo de secreção, as glândulas exócrinas podem ser classificadas em **glândulas mucosas**, quando seus produtos são ricos em **glicoproteínas** e água; **glândulas serosas**, aquelas com secreções ricas em **proteínas** e água; e **glândulas mistas**, que contêm tanto células mucosas quanto células serosas (Fig. 2-5).

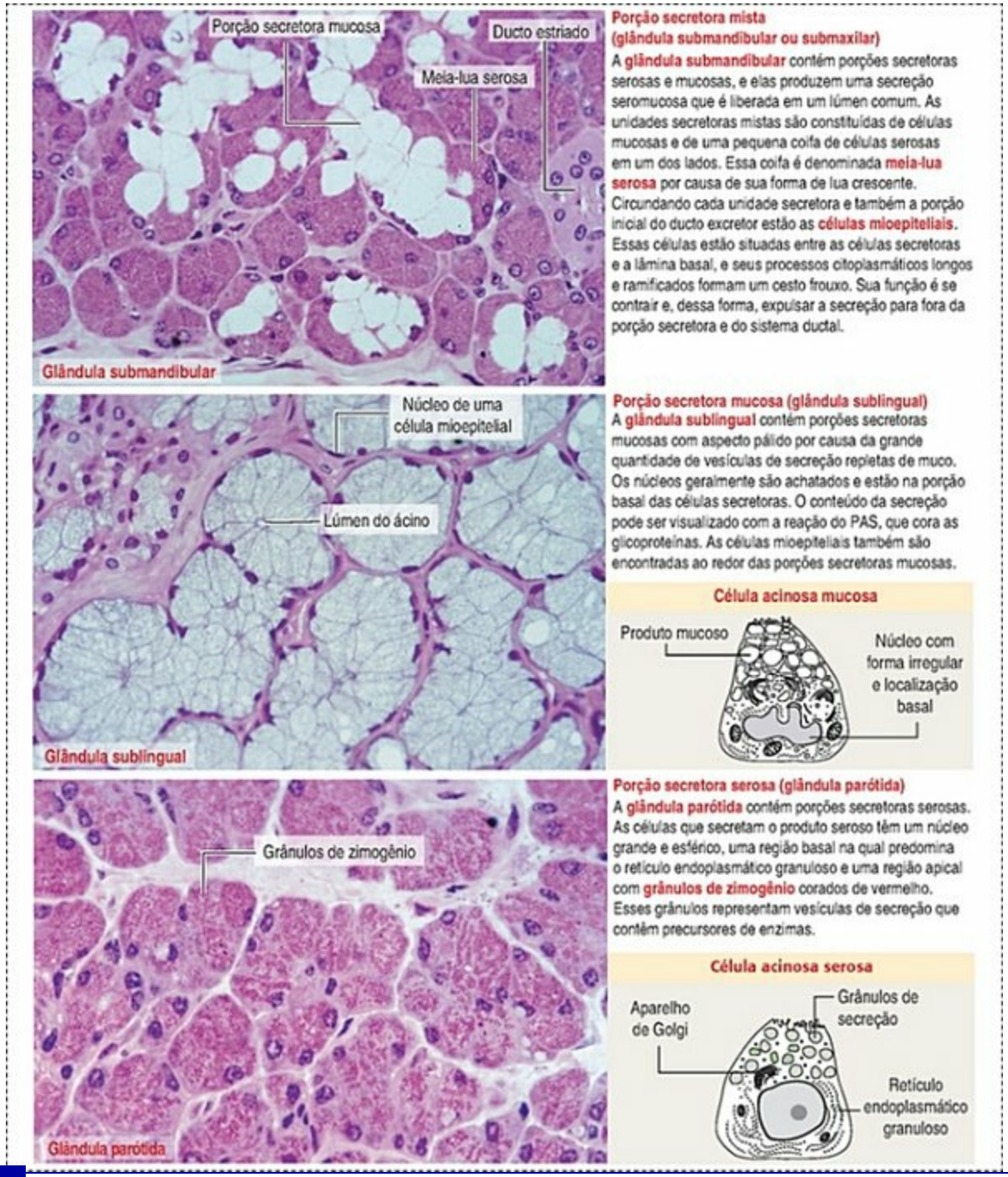


Figura 2-5 Diferenças histológicas entre as glândulas submandibular, sublingual e parótida

Mecanismos de secreção

As glândulas exócrinas também podem ser classificadas com base no modo **como a secreção é liberada** (Fig. 2-6).

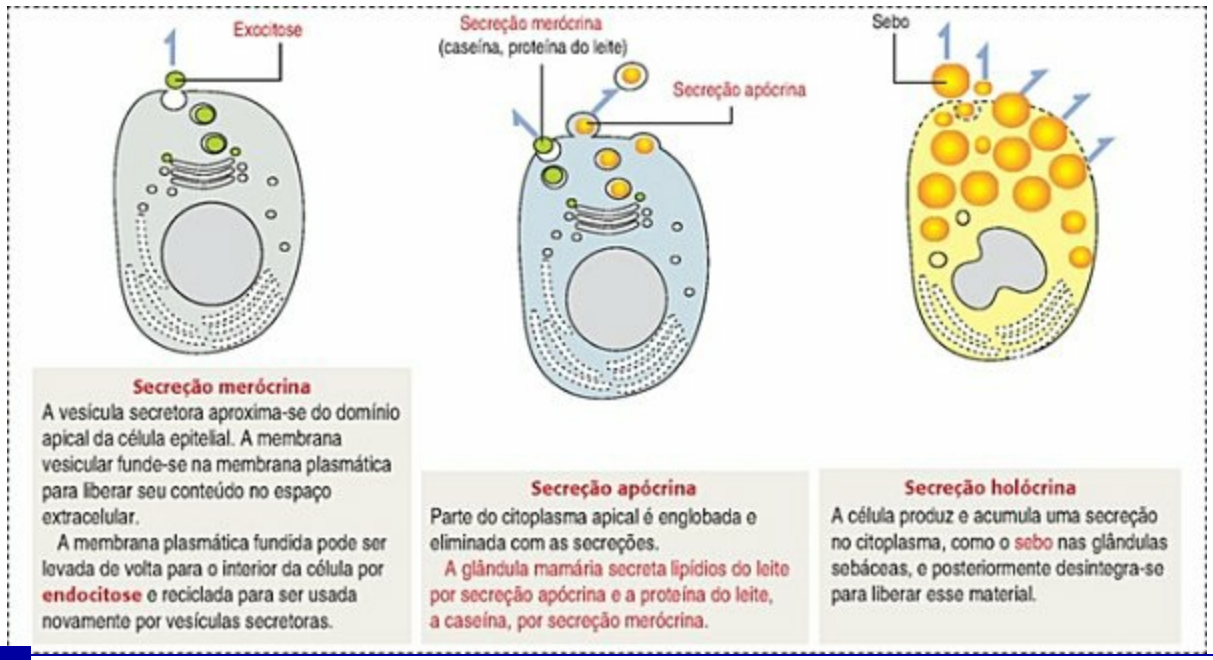


Figura 2-6 Mecanismos da secreção glandular

Na **secreção merócrina** (do grego *meros*, parte; *krinein*, separar), o produto é liberado por **exocitose**. Os grânulos de secreção são delimitados por uma membrana que se funde na membrana plasmática apical durante sua liberação ou exocitose. Um exemplo é a secreção dos grânulos de zimogênio pelo pâncreas.

Na **secreção apócrina** (do grego *apokrino*, separar), a liberação da secreção envolve a **perda parcial da porção apical da célula**. Um exemplo é a secreção de **lipídios** pelas células epiteliais da glândula mamária. As **proteínas** secretadas pelas células epiteliais da glândula mamária seguem a via merócrina (exocitose).

Na **secreção holócrina** (do grego *holos*, todo), a secreção corresponde à **célula inteira e ao seu produto**. Um exemplo são as glândulas sebáceas da pele, que produzem uma secreção denominada **sebo**.

CITOMEMBRANAS

Membrana plasmática

Neste capítulo, apresentamos uma revisão dos principais conceitos de citomembranas e organelas e sua importância clínica, e as glândulas epiteliais são um tema conveniente para essa integração. Iniciamos a revisão enfocando as características estruturais e bioquímicas da membrana plasmática. Informações adicionais relacionadas à sinalização celular mediada pela membrana plasmática são apresentadas no Capítulo 3, Sinalização Celular.

A **membrana plasmática** determina os limites estruturais e funcionais de uma célula. As membranas intracelulares, denominadas **citomembranas**, separam diversos processos celulares em compartimentos conhecidos como **organelas**. O núcleo, as

mitocôndrias, os peroxissomos e os lisossomos são organelas delimitadas por membrana; os lipídios e o glicogênio não são delimitados por membrana e são conhecidos como **inclusões**.

A membrana plasmática é composta por **lipídios** e **proteínas**. Uma camada dupla de fosfolipídios compõe a estrutura fundamental da membrana e forma uma barreira de duas camadas entre dois compartimentos aquosos: o compartimento extracelular e o intracelular. As proteínas estão incrustadas na bicamada de fosfolipídios e desempenham funções específicas da membrana plasmática, como reconhecimento célula-célula e transporte seletivo de moléculas (**Quadro 2-A**).

Quadro 2-A Balsas lipídicas

- Uma balsa lipídica é uma região da membrana plasmática rica em **colesterol** e **esfingolipídios**. Embora a balsa lipídica clássica não tenha proteínas estruturais, outras balsas apresentam grande quantidade de uma proteína estrutural específica que modifica sua composição e função.
- As proteínas do tipo **caveolina** são componentes das balsas lipídicas que participam da circulação de vesículas ou **cavéolas** (Fig. 7-21 no Cap. 7, Tecido Muscular). As cavéolas são encontradas em vários tipos de células, particularmente em fibroblastos, adipócitos, células endoteliais, células alveolares de tipo I, células epiteliais e células musculares lisas e estriadas.
- Além da **família das proteínas caveolinas** (caveolina 1, 2 e 3), outras famílias de proteínas podem modificar a estrutura e a função das balsas lipídicas. Tais proteínas compreendem as **flotilinas**, as **proteínas ligadas aos glicoesfingolipídios** e as **tirosina quinases Src**.
- As balsas lipídicas podem participar da sinalização celular concentrando ou separando proteínas associadas à membrana específica em domínios lipídios exclusivos.

Bicamada de fosfolipídios

Os quatro principais fosfolipídios das membranas plasmáticas são a **fosfatidilcolina**, a **fosfatidiletanolamina**, a **fosfatidilserina** e a **esfingomielina** (Fig. 2-7). Elas representam mais da metade dos lipídios presentes na maioria das membranas. Um quinto fosfolipídio, o **fosfatidilinositol**, está localizado no folheto interno da membrana plasmática.

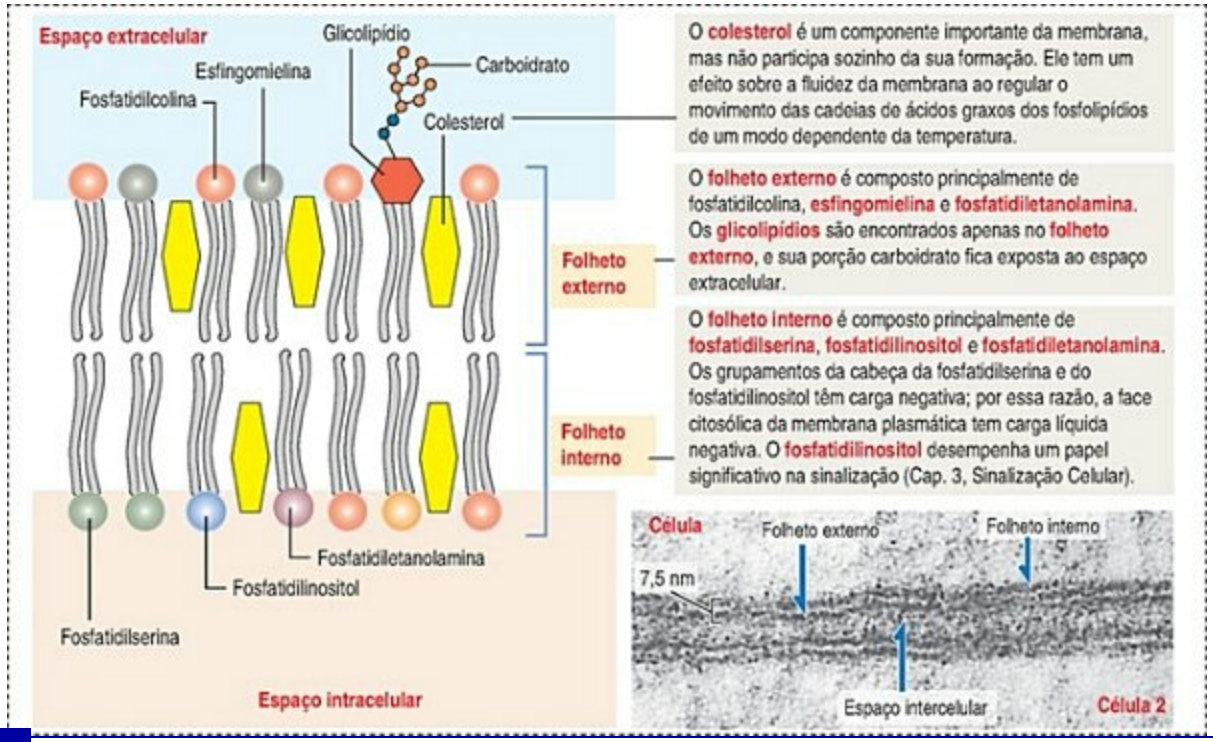


Figura 2-7 Estrutura da membrana plasmática

Além dos fosfolipídios, a membrana plasmática das células animais contém **glicolipídios** e **colesterol**. Os glicolipídios, um componente secundário da membrana, são encontrados no folheto externo, e sua fração carboidrato fica exposta na superfície da célula.

O **colesterol**, um constituinte importante das membranas, está presente quase na mesma quantidade que os fosfolipídios; trata-se de uma estrutura rígida em anel, que não participa da formação da membrana, mas está inserida no interior da bicamada de fosfolipídios, onde regula a fluidez da membrana restringindo o movimento das cadeias de ácidos graxos dos fosfolipídios em temperaturas altas. O colesterol não está presente nas bactérias.

Vale a pena lembrar dois aspectos gerais da bicamada de fosfolipídios:

1. **A estrutura dos fosfolipídios é responsável pela função das membranas como barreira entre dois compartimentos aquosos**. As cadeias hidrofóbicas de ácidos graxos do interior da bicamada de fosfolipídios são responsáveis pela impermeabilidade das membranas às moléculas solúveis em água.
2. **A bicamada de fosfolipídios é um fluido viscoso**. As longas cadeias de carbono e hidrogênio dos ácidos graxos dos principais fosfolipídios estão agrupadas de modo frouxo e podem se mover no interior da membrana. Como consequência, fosfolipídios e proteínas podem se deslocar lateralmente dentro da membrana para realizar funções importantes dessa estrutura.

Proteínas membranares

A maioria das membranas plasmáticas é constituída, aproximadamente, por 50% de lipídios e 50% de proteínas (Fig. 2-8). O componente carboidrato dos glicolipídios e glicoproteínas representa 5% a 10% da massa da membrana. A superfície da membrana plasmática é coberta pelo **glicocálice** (Quadro 2-B).

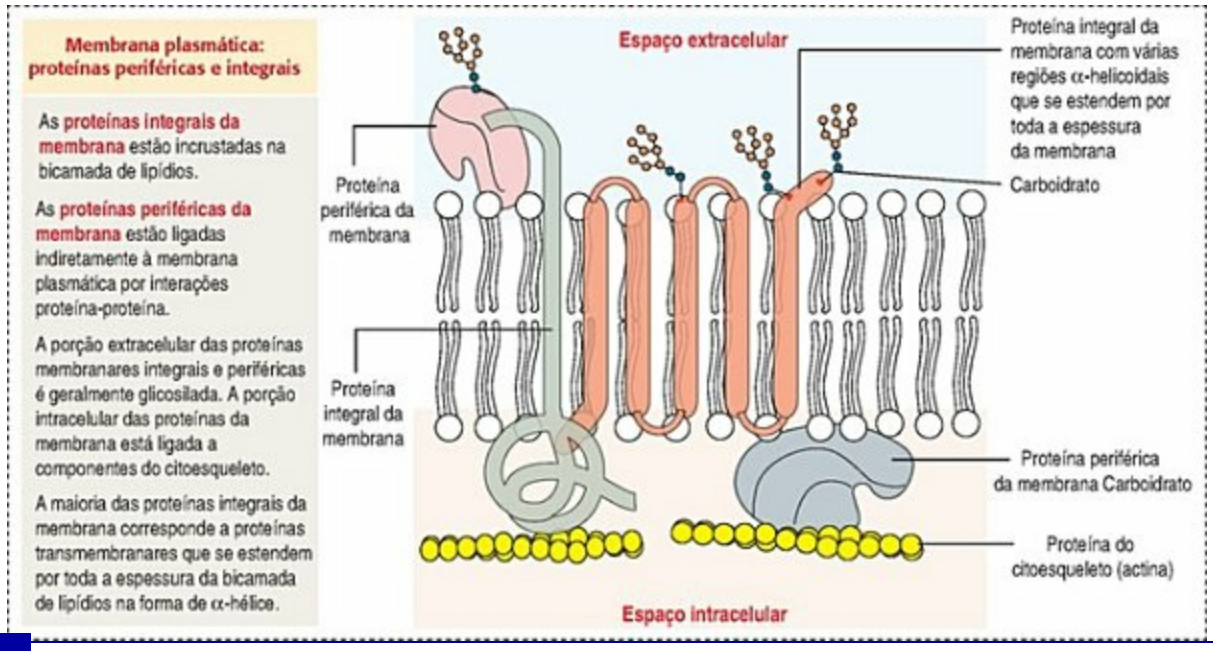


Figura 2-8 Proteínas periféricas e integrais da membrana plasmática

Quadro 2-B Glicocálice

- O domínio extracelular da membrana plasmática é geralmente glicosilado pelas porções carboidrato dos glicolipídios e pelas glicoproteínas transmembranares. Portanto, a superfície da célula é coberta por uma camada de carboidratos, conhecida como **glicocálice**.
- O glicocálice protege a superfície da célula e facilita as interações célula-célula. Um exemplo apropriado é o mecanismo de **endereçamento** (***homing***), um processo que possibilita que leucócitos deixem os vasos sanguíneos e medeiem respostas inflamatórias. Como se sabe, a etapa inicial da adesão entre células endoteliais e leucócitos é mediada pelas **selectinas**, uma família de proteínas transmembranares que reconhecem açúcares específicos da superfície celular.

De acordo com o **modelo do mosaico fluido** da estrutura membranar, as membranas são fluidos bidimensionais com uma bicamada de lipídios na qual estão incrustadas proteínas. As proteínas e os fosfolipídios membranares têm dificuldade para se deslocar de um lado para o outro entre os folhetos interno e externo da membrana. Entretanto, por estarem em um ambiente fluido, tanto as proteínas quanto os lipídios são capazes de se difundir lateralmente através do plano da membrana. Contudo, nem todas as proteínas conseguem se difundir livremente; a mobilidade das proteínas membranares é limitada pela sua associação com o citoesqueleto.

As restrições da mobilidade das proteínas membranares são responsáveis pela natureza polarizada das células epiteliais, que são divididas em dois **domínios** distintos, o **apical** e o **basolateral**. Tais domínios diferem quanto à composição e à função das proteínas. Junções oclusivas localizadas entre células epiteliais adjacentes (discutido no Cap. 1, Epitélio) não apenas selam o espaço entre essas células, mas também atuam como barreiras contra a difusão de proteínas e lipídios entre os domínios apical e basolateral.

Existem duas classes principais de proteínas associadas à membrana: as **proteínas membranares periféricas** e as **proteínas membranares integrais**.

As proteínas membranares periféricas não estão incrustadas no interior hidrofóbico da membrana, mas, em vez disso, estão associadas indiretamente às membranas por meio de interações proteína-proteína estabelecidas por ligações iônicas, que são rompidas por soluções com **alta concentração de sal** ou **pH extremo**.

Porções das proteínas membranares integrais estão incrustadas na bicamada de lipídios e só podem ser desprendidas dali por meio da solubilização com **detergentes**. Os detergentes são agentes químicos que contêm grupos hidrofóbicos e hidrofílicos. Os **domínios hidrofóbicos** do detergente penetram nos lipídios membranares e ligam-se à porção hidrofóbica da proteína incrustada na membrana. Os **domínios hidrofílicos** combinam-se com a proteína e formam complexos detergente-proteína solúveis em meio aquoso.

Numerosas proteínas integrais são **proteínas transmembranares**, que se estendem por toda a espessura da bicamada de lipídios e ainda expõem segmentos em ambos os lados da membrana. As proteínas transmembranares podem ser visualizadas por meio da **técnica de criofratura**.

Criofratura: diferenças entre uma superfície e uma face

A **técnica da criofratura** é valiosa para a visualização das proteínas intramembranares com o uso do microscópio eletrônico. Essa técnica forneceu a primeira evidência da presença de proteínas transmembranares na membrana plasmática e nas citomembranas.

As amostras são congeladas em nitrogênio líquido (temperatura de −196°C) e "separadas" por uma lâmina (sob alto vácuo) ao longo do núcleo hidrofóbico da membrana. Como consequência, são produzidas duas metades complementares, que correspondem aos folhetos da membrana. Cada metade da membrana tem uma **superfície** e uma **face**. A face é produzida artificialmente durante a cisão da membrana.

Gera-se então uma cópia da amostra evaporando-se uma camada muito fina de um metal pesado (geralmente platina com espessura de 1,0 a 1,5 nm) em ângulo de 45° para produzir um efeito de sombra contrastante. Em seguida, a réplica de platina é

destacada da amostra por flutuação em água, montada sobre uma tela metálica e examinada sob o microscópio eletrônico.

A Figura 2-9 apresenta a nomenclatura para a identificação das superfícies e faces das micrografias eletrônicas das preparações de criofraturas.

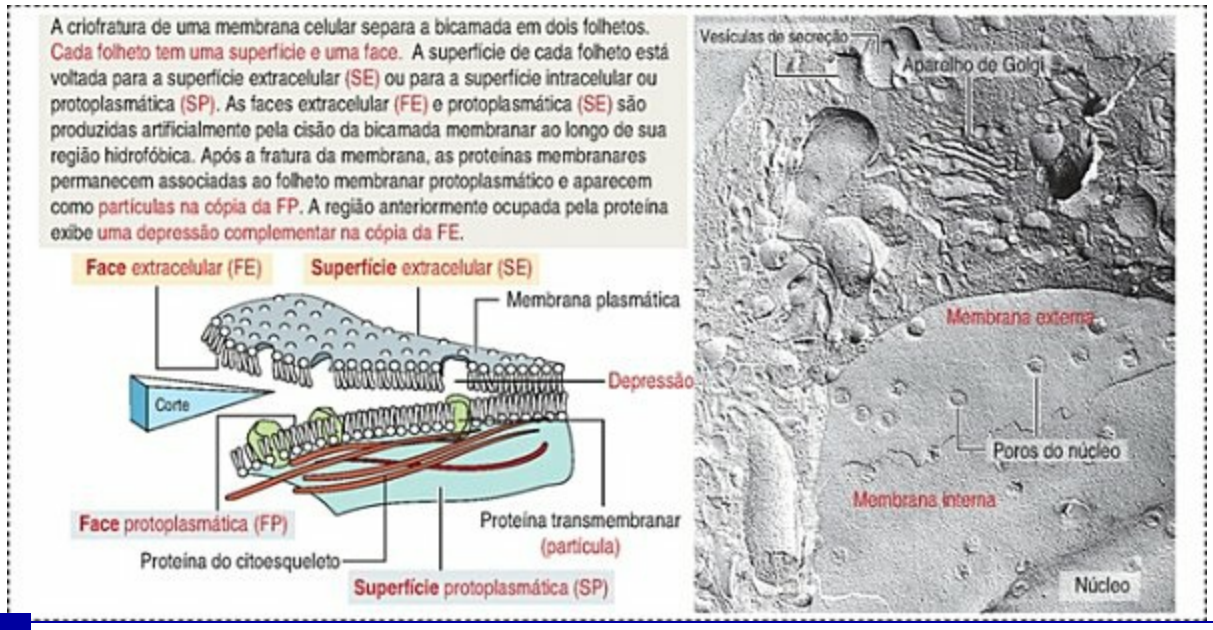


Figura 2-9 Criofratura: diferenças entre superfície e face

A **superfície** da membrana plasmática em contato com o espaço extracelular é denominada **superfície extracelular** (**SE**). A **superfície** da membrana plasmática em contato com o **citoplasma** (também chamado de protoplasma) é denominada **superfície protoplasmática** (**SP**).

A **face** do folheto membranar voltado para o **espaço extracelular** (o folheto exocitoplasmático da ilustração) é chamada de **face extracelular** (**FE**). De modo similar, a face do folheto voltado para o **espaço protoplasmático** (identificado como folheto protoplasmático) é a **face protoplasmática** (**FP**).

Agora que compreendemos o que representam os termos superfície e face, lembre-se de que as **faces** são quimicamente **hidrofóbicas** e as **superfícies** são quimicamente **hidrofílicas**. Uma última observação: note que a proteína transmembranar permanece no folheto protoplasmático e deixa uma **depressão** complementar no folheto exocitoplasmático oposto. Por quê? Componentes do citoesqueleto podem estar presos direta ou indiretamente na extremidade da proteína voltada para o citoplasma, impedindo assim sua saída.

Proteínas transportadoras e proteínas-canal

A maioria das moléculas biológicas não consegue se difundir através da bicamada de fosfolipídios. Proteínas de transporte específicas, como as **proteínas transportadoras** e

as **proteínas-canal**, medeiam a passagem seletiva de moléculas através da membrana, possibilitando assim que a célula controle sua composição interna.

Algumas moléculas (como o **oxigênio** e o **dióxido de carbono**) conseguem atravessar a membrana plasmática seguindo seu gradiente de concentração. Para tal, dissolvem-se primeiramente na bicamada de fosfolipídios e, em seguida, no meio aquoso do lado citosólico ou extracelular da membrana. Esse mecanismo, conhecido como **difusão passiva**, não envolve proteínas da membrana. Substâncias lipídicas também são capazes de atravessar a bicamada.

Outras moléculas biológicas (como **glicose**, **moléculas com carga elétrica** e **íons pequenos** — H^+, Na^+, K^+ e Cl^-) são incapazes de se dissolver no interior hidrofóbico da bicamada de fosfolipídios. Elas necessitam da ajuda de **proteínas de transporte** específicas (Fig. 2-10) e de **proteínas-canal**, que facilitam a difusão da maioria das moléculas biológicas.

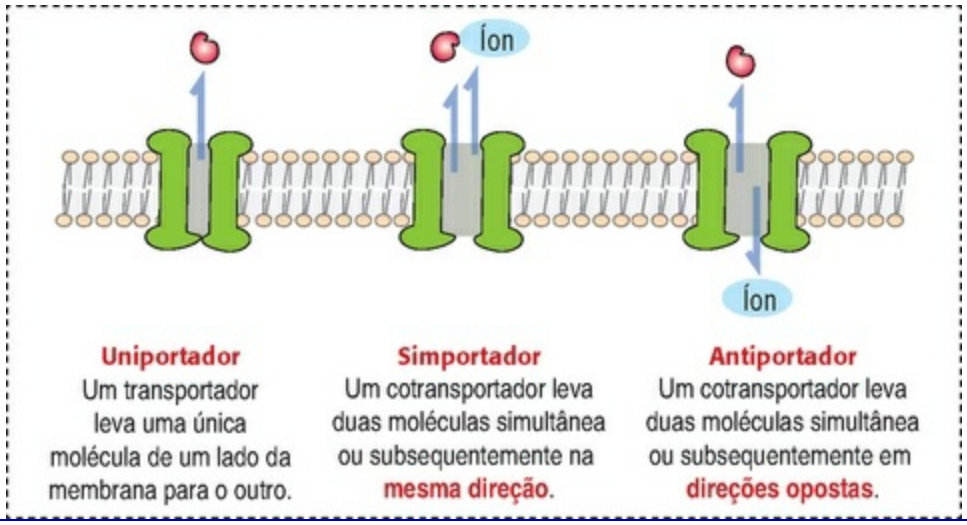


Figura 2-10 Transportadores

Similarmente à difusão passiva, a **difusão facilitada** de moléculas biológicas **é determinada pelos gradientes de concentração e elétrico existentes através da membrana**. Contudo, a difusão facilitada requer uma das duas proteínas a seguir:

1. **Proteínas transportadoras**, capazes de se ligar a moléculas específicas que serão transportadas.
2. **Proteínas-canal**, que criam portões abertos através da membrana.

As proteínas transportadoras conduzem açúcares, aminoácidos e nucleosídeos. As proteínas-canal são canais iônicos envolvidos no transporte rápido de íons (transporte mais rápido que o realizado pelas proteínas transportadoras), são **altamente seletivos quanto ao tamanho da molécula e à sua carga elétrica** e **não estão sempre abertos**.

Alguns canais se abrem em resposta à ligação de uma molécula sinalizadora e são chamados de **canais dependentes de ligante**. Outros canais se abrem em resposta a mudanças no potencial elétrico através da membrana e são chamados de **canais dependentes da voltagem**.

Retículo endoplasmático

O **retículo endoplasmático** é uma rede interconectada de canais delimitados por membrana situada no citoplasma; é parte do sistema de **citomembranas** e está separado da **membrana plasmática**.

O sistema do retículo endoplasmático, que é composto por **cisternas** (sacos achatados), **túbulos** e **vesículas**, divide o citoplasma em dois compartimentos:

1. **Compartimento luminal** ou **endoplasmático**.
2. **Compartimento citoplasmático** ou **citosólico**.

O **retículo endoplasmático não granuloso** é desprovido de ribossomos e geralmente está próximo dos depósitos de glicogênio e lipídios do citoplasma. Tem um papel importante nas **reações de detoxificação** necessárias para a conversão de substâncias nocivas lipossolúveis ou insolúveis em água em compostos hidrossolúveis mais adaptados para a eliminação pelos rins. Esse retículo endoplasmático também participa da **esteroidogênese** (Cap. 19, Sistema Endócrino).

Os produtos liberados no compartimento luminal do retículo endoplasmático são transportados para o Aparelho de Golgi por uma vesícula transportadora e, por fim, para o exterior da célula por exocitose. É possível imaginar uma sequência na qual todos os lúmens do sistema de citomembranas estão interconectados; dessa forma, é possível visualizar que o **compartimento luminal de uma célula secretora é contínuo com o exterior da célula** (Fig. 2-11). O espaço circundante é o compartimento citosólico, onde há proteínas solúveis, componentes do citoesqueleto e organelas.

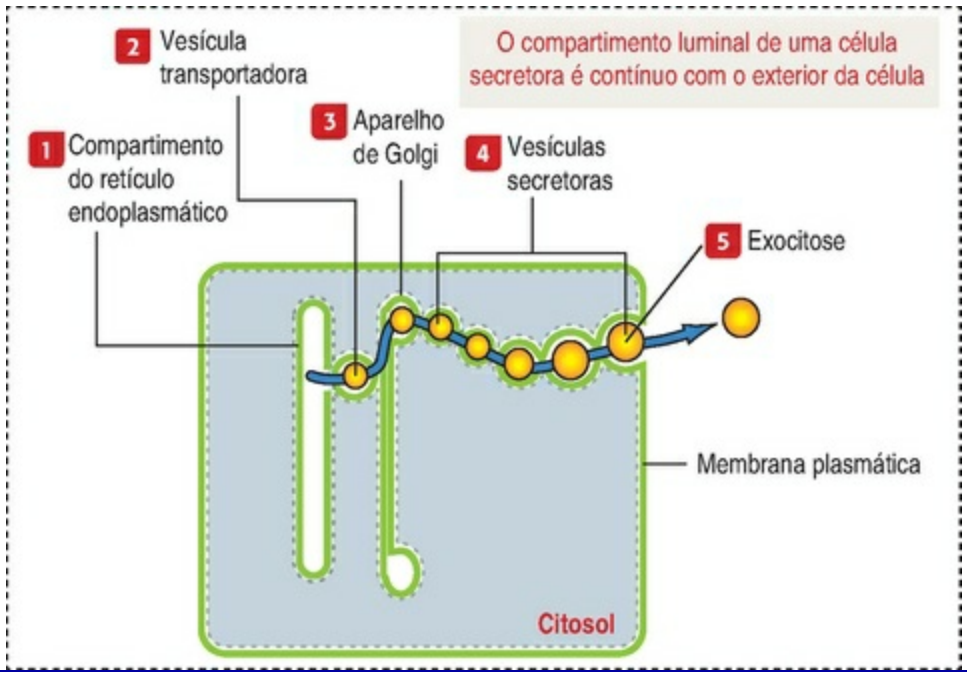


Figura 2-11 Compartimentos intracelulares

Agora, imagine que a membrana de cada componente do sistema de citomembranas seja constituída por dois folhetos (Fig. 2-12):

1. **Folheto exocitoplasmático** (voltado para o espaço extracelular).
2. **Folheto protoplasmático** (voltado para o compartimento citosólico).

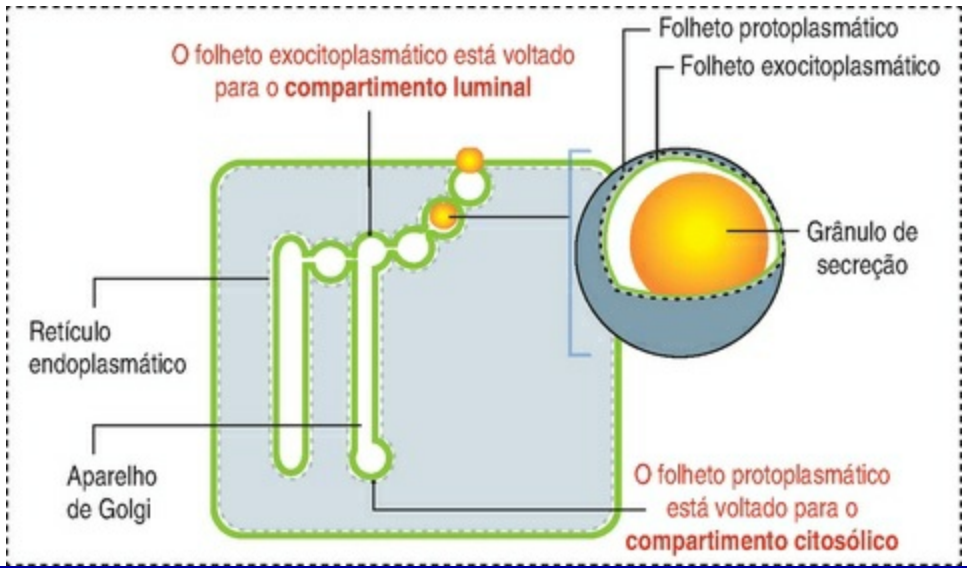


Figura 2-12 Folhetos das citomembranas e da membrana plasmática

Imagine também que os folhetos exocitoplasmático e protoplasmático formam um *continuum*. Durante o **processo de criofratura**, uma lâmina fratura a membrana à medida que salta de um plano de fratura para outro através do núcleo hidrofóbico e divide as membranas em dois folhetos. A lâmina não consegue permanecer em uma única membrana porque as organelas delimitadas por citomembranas ocupam níveis diferentes e têm orientações aleatórias no interior da célula. Essa aleatoriedade será

aparente durante o exame da réplica.

A amostra pode conter uma combinação de folhetos exocitoplasmático e protoplasmático que, por sua vez, podem expor superfícies e faces. As proteínas membranares tendem a permanecer associadas ao folheto citoplasmático (protoplasmático) e aparecer como **partículas na FP** (face protoplasmática). Uma **depressão complementar rasa é visualizada na FE** (face exocitoplasmática).

Retículo endoplasmático granuloso

O **retículo endoplasmático granuloso** é identificado sob o microscópio de luz como uma estrutura citoplasmática basofílica difusa denominada **ergastoplasma**.

O retículo endoplasmático granuloso está envolvido na síntese de proteínas, que é realizada pelos **ribossomos** presos a ele (Fig. 2-13). Por outro lado, não há ribossomos presos às membranas do retículo endoplasmático não granuloso (Fig. 2-13). A maioria das proteínas sai do retículo endoplasmático granuloso em vesículas transportadas para a porção *cis* do Aparelho de Golgi (Figs. 2-16 e 2-17). Outras proteínas são retidas pelo retículo endoplasmático granuloso para participar das etapas iniciais da síntese proteica (Fig. 2-15). As proteínas retidas contêm a sequência Lys-Asp-Glu-Leu (KDEL) na extremidade C terminal. A ausência da sequência KDEL marca as proteínas que são transportadas para o Aparelho de Golgi.

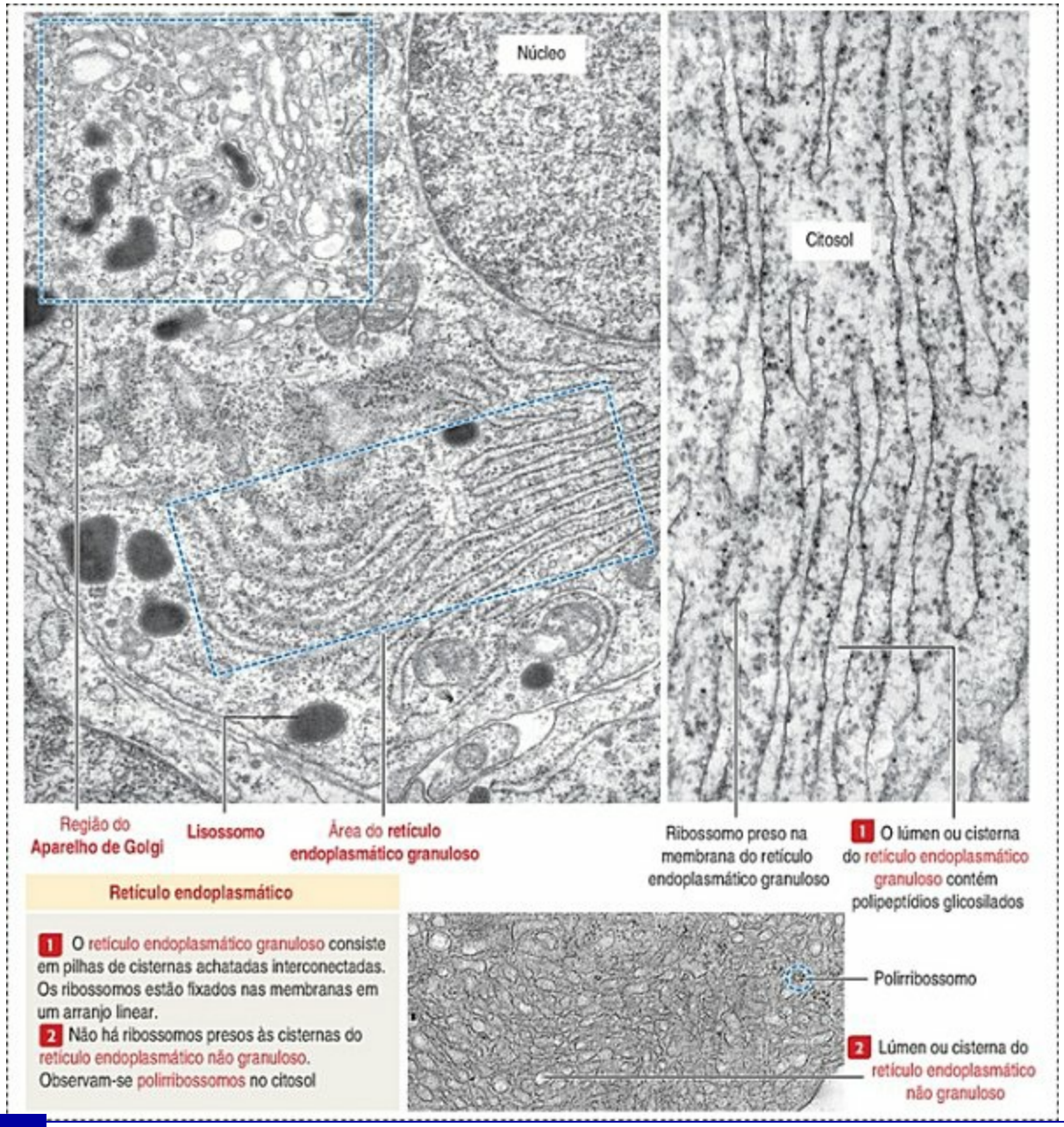


Figura 2-13 Retículo endoplasmático

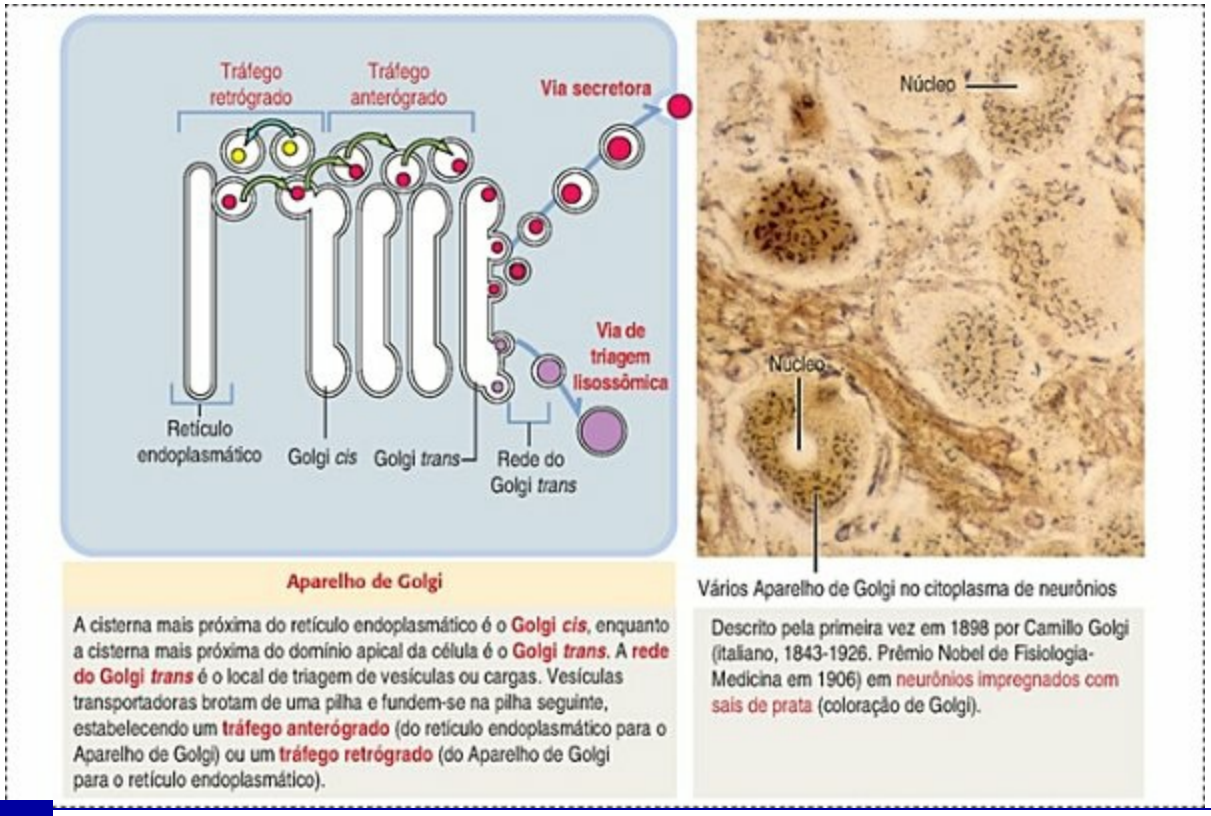


Figura 2-16 Vias de triagem secretora e lisossômica



Figura 2-17 Compartimentos do Aparelho de Golgi

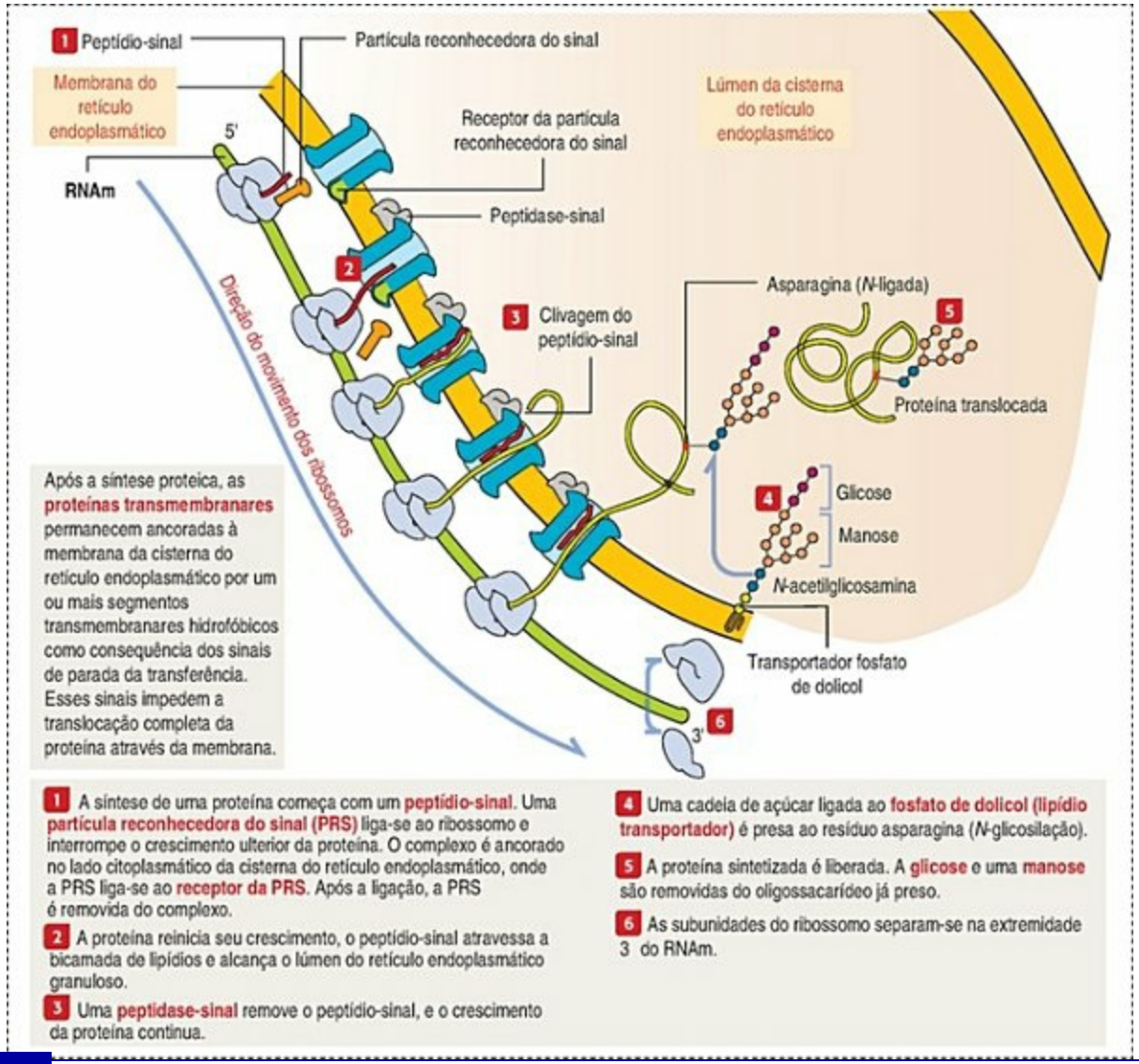


Figura 2-15 Síntese proteica: hipótese do sinal

Síntese e triagem de proteínas

O papel do retículo endoplasmático na síntese e na triagem das proteínas foi demonstrado por meio da incubação de células acinosas pancreáticas em um meio com aminoácidos radiomarcados seguida da localização das proteínas radiomarcadas com o uso da autorradiografia. A via de secreção percorrida pelas proteínas secretoras compreende a seguinte sequência: retículo endoplasmático granuloso, Aparelho de Golgi, vesículas secretoras e lúmen ou espaço extracelular (Fig. 2-14). As proteínas da membrana plasmática e dos lisossomos também seguem o caminho do retículo endoplasmático granuloso até o Aparelho de Golgi, mas são retidas dentro da célula.

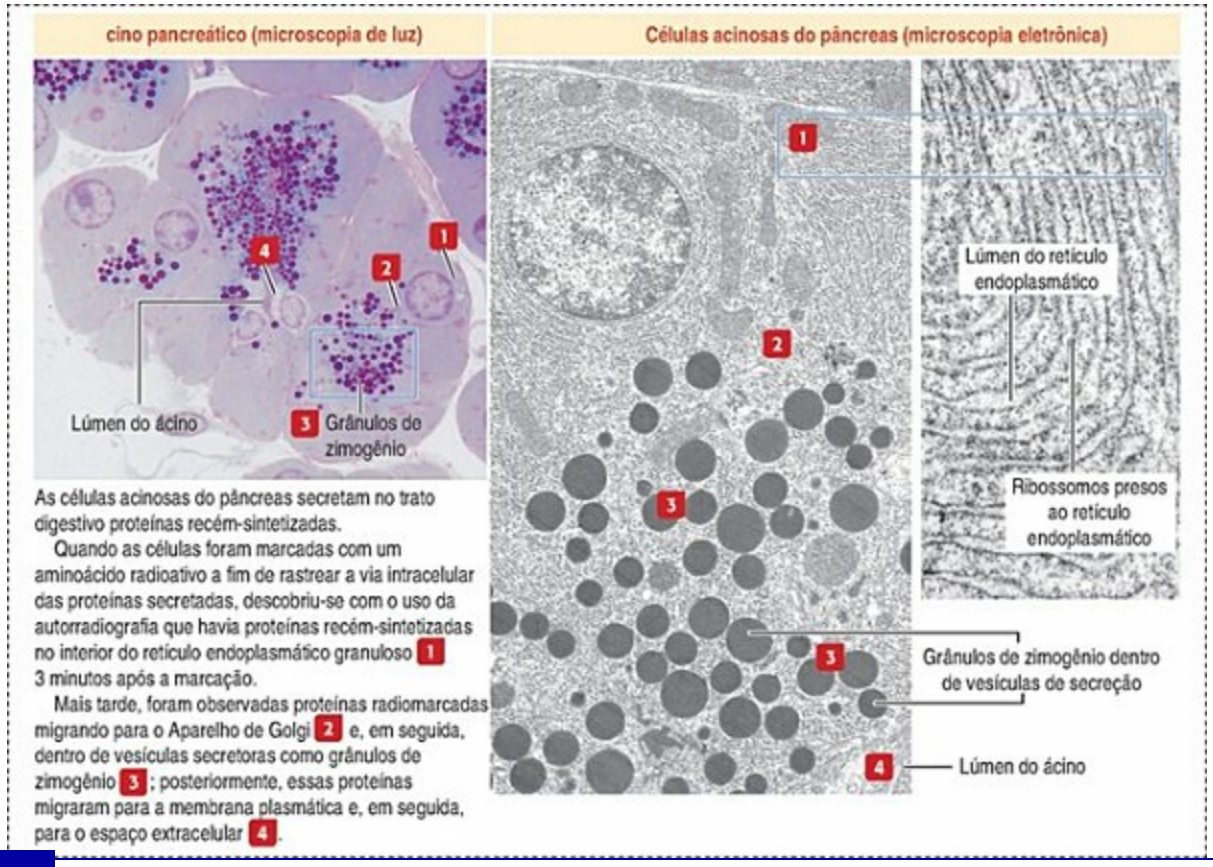


Figura 2-14 Síntese, transporte e secreção de proteínas pelas células exócrinas do pâncreas

As proteínas que têm como alvo o núcleo, as mitocôndrias ou os peroxissomos são sintetizadas em ribossomos livres e, em seguida, liberadas no citosol. Por outro lado, as proteínas que serão secretadas ou que têm como alvo o retículo endoplasmático, o Aparelho de Golgi, os lisossomos ou a membrana plasmática são sintetizadas por ribossomos ligados a membranas e, em seguida, transferidas para o retículo endoplasmático à medida que a síntese proteica avança.

Os ribossomos fixam-se no retículo endoplasmático sob a orientação da sequência de aminoácidos da cadeia polipeptídica que está sendo sintetizada. Os ribossomos que sintetizam proteínas que serão secretadas são direcionados para o retículo endoplasmático por uma sequência-sinal situada na extremidade em crescimento da cadeia polipeptídica.

O mecanismo por meio do qual as proteínas são direcionadas para o retículo endoplasmático é explicado pela **hipótese do sinal** (Fig. 2-15).

APARELHO DE GOLGI

O Aparelho de Golgi consiste em pilhas de sacos achatados denominados **cisternas** (Figs. 2-16 e 2-17). Cada pilha do aparelho tem duas faces distintas: uma face de entrada, ou ***cis***, e uma face de saída, ou ***trans***. O Golgi *cis* é adjacente ao retículo endoplasmático; o Golgi *trans* aponta para a membrana plasmática ou para o núcleo.

Cargas provenientes do retículo endoplasmático transportam proteínas solúveis e

membrana para o Golgi *cis*. O termo **carga** designa proteínas e membrana recémsintetizadas, que serão armazenadas em um compartimento celular ou secretadas para fora da célula.

O material viaja através das cisternas dentro de **vesículas transportadoras** que brotam de uma cisterna e se fundem na seguinte. Por fim, as vesículas-carga migram do Golgi *trans* para a **rede do Golgi *trans***, o centro de distribuição tubulovesicular de cargas para a superfície da célula ou para outro compartimento celular (p. ex., os lisossomos).

O Aparelho de Golgi passa continuamente por um processo de renovação. Desmonta-se durante a mitose/meiose e reorganiza-se na interfase.

Funções do Aparelho de Golgi

O Aparelho de Golgi realiza três funções específicas: (1) **Modificação de carboidratos presos a glicoproteínas e proteoglicanas provenientes do retículo endoplasmático**. Esse processo é denominado **glicosilação**. Uma glicosilação característica que ocorre no interior do Aparelho de Golgi é a modificação de oligossacarídeos *N* ligados de glicoproteínas. Mais de 200 enzimas participam da biossíntese de glicoproteínas e glicolipídios no Aparelho de Golgi. As enzimas denominadas **glicosiltransferases** adicionam resíduos específicos de açúcar; as enzimas chamadas de **glicosidases** removem resíduos específicos de açúcar. (2) **Triagem das cargas para vários destinos dentro da célula**. Discutiremos em outra seção deste capítulo como o Aparelho de Golgi marca proteínas específicas que serão enviadas para os lisossomos. (3) **Síntese de esfingomielina e de glicoesfingolipídios**.

Uma vez processadas, as cargas brotam do Aparelho de Golgi e seguem para a **via de triagem secretora ou lisossômica** (**tráfego anterógrado**) ou voltam para o **retículo endoplasmático** (**tráfego retrógrado**) (Fig. 2-16).

Certos tipos de cargas são armazenados em grânulos de secreção liberados em momento posterior em resposta a um sinal extracelular. Esse mecanismo é chamado de **secreção facultativa** ou **regulada**. Outras cargas podem ser secretadas continuamente sem a necessidade de um estímulo. Esse mecanismo é denominado **secreção constitutiva**; ele fornece lipídios e proteínas recém-sintetizados para a membrana plasmática ou proteínas que são liberadas para o exterior da célula, como proteínas da matriz extracelular ou imunoglobulinas durante reações imunológicas.

A triagem das cargas ocorre ao longo de **microtúbulos** ou de **filamentos de actina** com a ajuda de proteínas motoras. A presença de **domínios lipídicos específicos** na membrana da vesícula-carga promove o recrutamento de **proteínas de cobertura** (*coat proteins*) e de **fatores de amarração** que triam a carga para um sítio da **membrana aceptora**. Basicamente, a triagem e o transporte das cargas dependem de envoltórios

especializados que preparam a carga para ser movida ao longo do citoesqueleto por proteínas motoras moleculares. Os **fatores de amarração** (proteínas com forma de bastão) prendem a carga ao citoesqueleto. Quando a vesícula-carga alcança uma membrana aceptora, funde-se com a ajuda de **proteínas de fusão**.

Exocitose ou via secretora e endocitose

O transporte de vesículas envolve a mobilização de proteínas e membrana entre os compartimentos citomembranosos. A **exocitose** ou **via secretora** começa no retículo endoplasmático, continua através do Aparelho de Golgi e termina na superfície da célula. A **endocitose** consiste na internalização e degradação de material extracelular que provém da membrana plasmática, passa por endossomos e chega aos lisossomos.

Esses dois eventos dependem de proteínas especiais que cobrem o lado citosólico da membrana da vesícula transportadora, que se transforma em **vesícula coberta**. O envoltório auxilia no recrutamento de moléculas para o transporte. Antes da fusão com a membrana aceptora, as vesículas perdem seu invólucro, possibilitando assim que as membranas interajam diretamente e se fundam.

As vesículas transportadoras são cobertas pela proteína **clatrina**. Vesículas cobertas com clatrina são vistas na via secretora/exocitose e na endocitose. Na endocitose (Fig. 2-18), as vesículas começam na membrana plasmática como **depressões revestidas de clatrina**. As moléculas de clatrina agrupam-se de forma semelhante a um cesto sobre a face citosólica da membrana plasmática, e a depressão transforma-se em uma vesícula.

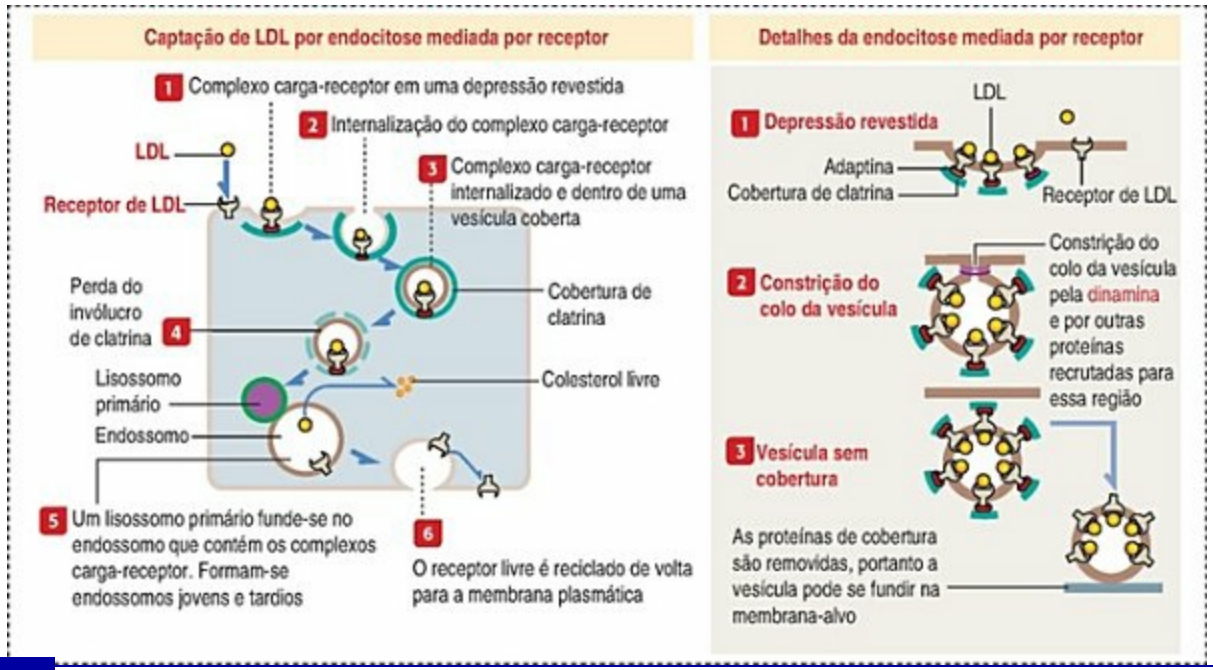


Figura 2-18 Endocitose: captação de colesterol

A **dinamina**, uma proteína pequena que se liga ao GTP, circunda o colo da

depressão revestida invaginada, fazendo com que o colo da vesícula se desprenda da membrana plasmática. As **adaptinas** constituem um segundo tipo de proteínas de cobertura. Elas estabilizam a cobertura de clatrina da vesícula e auxiliam na seleção das cargas para transporte, ligando-se aos **receptores de carga** situados na membrana da vesícula. Quando a carga alcança a membrana-alvo aceptora, as proteínas de cobertura desprendem-se e as membranas podem se fundir.

Triagem das vesículas cobertas com clatrina e das vesículas cobertas com COP

Um processo contínuo de **brotamento** e **fusão** de **vesículas transportadoras** mobiliza produtos do retículo endoplasmático para o Aparelho de Golgi (tráfego anterógrado) entre as pilhas membranosas do Aparelho de Golgi e do Aparelho de Golgi para o retículo endoplasmático (tráfego retrógrado) (Fig. 2-16).

O mecanismo de transporte vesicular envolve dois tipos de vesículas cobertas (Fig. 2-19):

1. **Vesículas cobertas com clatrina**, que transportam produtos do Aparelho de Golgi para os lisossomos e também do exterior da célula para os lisossomos (p. ex., o colesterol; Fig. 2-18).
2. **Vesículas cobertas com COP** (***co**at **p**rotein*; proteína de cobertura), que transportam produtos entre as pilhas do Aparelho de Golgi (**vesículas cobertas com COPI**) e do retículo endoplasmático para o Aparelho de Golgi (**vesículas cobertas com COPII**).

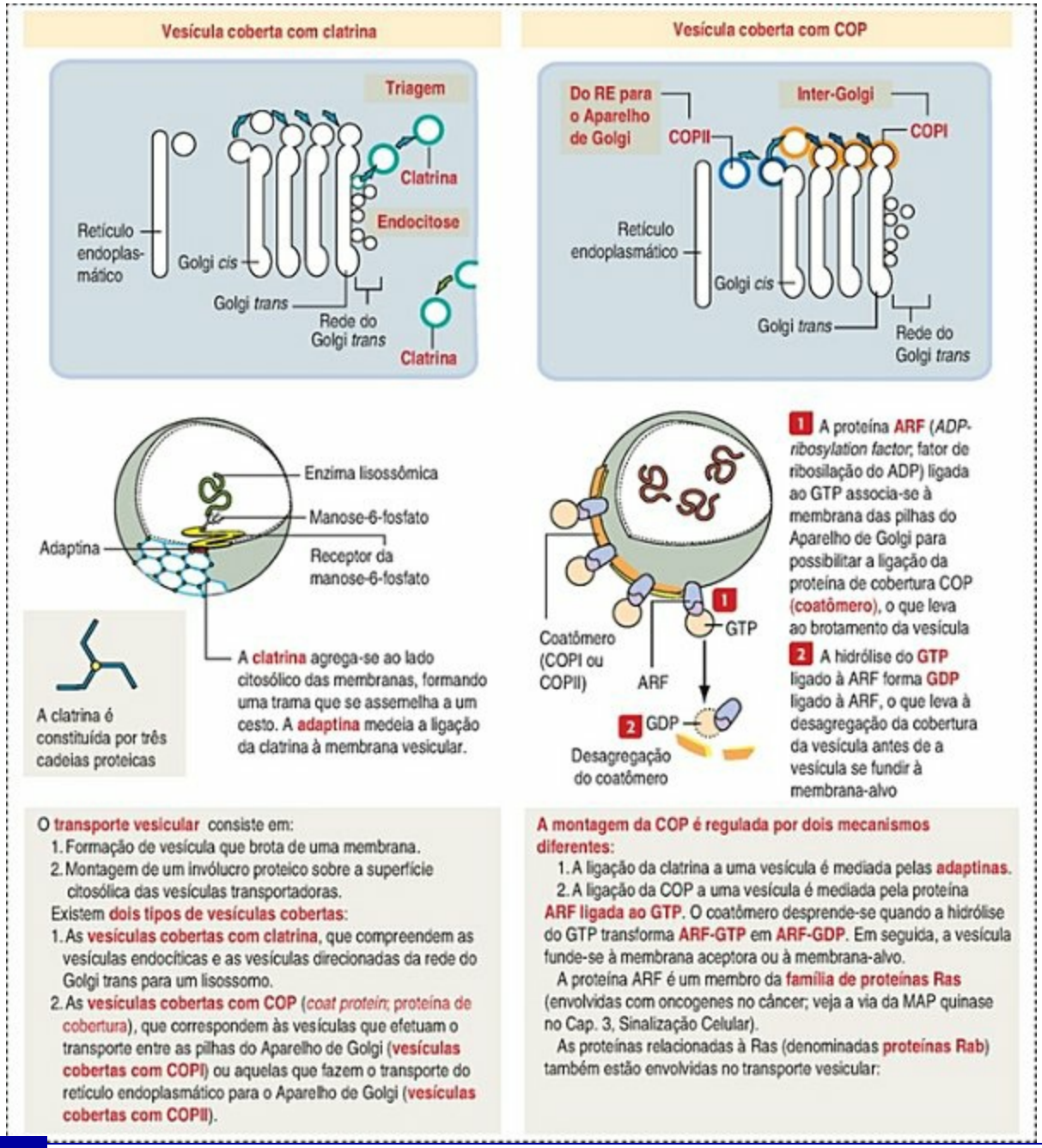


Figura 2-19 Transporte de vesículas mediado pela clatrina e pela COP

Já vimos que as **adaptinas** medeiam a ligação da clatrina à membrana da vesícula e também selecionam moléculas específicas que serão aprisionadas em uma vesícula. E as vesículas cobertas com COP?

A proteína **ARF** (***a**denosine diphosphate [ADP]-**r**ibosylation **f**actor*; fator de ribosilação do ADP), que se liga ao trifosfato de guanosina (GTP), é necessária para a montagem das moléculas COPI e COPII sobre o lado citosólico da vesícula transportadora, formando assim uma cobertura proteica denominada **coatômero**. Quando o GTP é convertido por hidrólise em difosfato de guanosina (GDP), o coatômero dissocia-se da vesícula, e isso ocorre um pouco antes de a vesícula se fundir na membrana-alvo. A ARF está relacionada às **proteínas Ras**, um grupo de proteínas de oncogenes também reguladas pela ligação alternante entre GTP e GDP (veja a via da MAP quinase no Cap. 3, Sinalização Celular).

A fusão da vesícula a uma membrana-alvo requer a presença das proteínas NSF e SNARE

A fusão de uma vesícula transportadora a uma membrana-alvo (Fig. 2-20) requer o **reconhecimento da membrana-alvo específica**; dessa forma, **a vesícula e a membrana-alvo podem se fundir** para liberar a carga transportada.

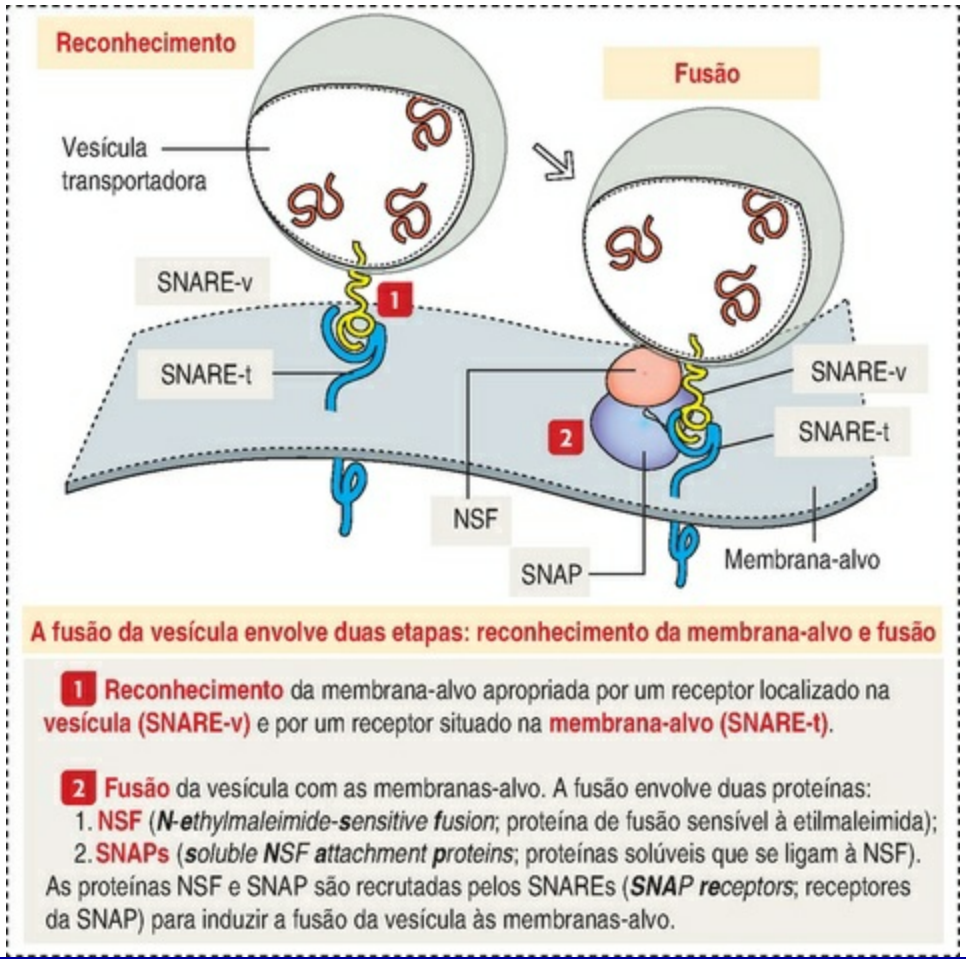


Figura 2-20 Fusão da vesícula

A fusão da vesícula é mediada por duas proteínas citosólicas: a proteína **NSF** (*N-ethylmaleimide-sensitive fusion*; proteína de fusão sensível à *N*-etilmaleimida) e as proteínas **SNAPs** (*soluble NSF attachment proteins*; proteínas solúveis que se ligam à proteína NSF). A NSF e a SNAP ligam-se a receptores específicos da membrana denominados SNAREs (*SNAP receptors*; receptores da SNAP). Os SNAREs estão presentes na vesícula transportadora (SNARE-v) e nas membranas-alvo (SNARE-t) e representam **proteínas de ancoragem**. Após a ancoragem, o complexo SNARE recruta as proteínas NSF e SNAPs para produzir a fusão da vesícula com as membranas-alvo.

Via de triagem lisossômica: importância da M6P e de seu receptor

As **hidrolases lisossômicas** são sintetizadas no retículo endoplasmático, transportadas

para o Golgi *cis* e, no final, direcionadas para os **lisossomos**. Esse mecanismo de triagem envolve duas etapas importantes (Fig. 2-21):

1. No Golgi *cis*, a inserção de **manose-6-fosfato** (**M6P**) em oligossacarídeos presos a glicoproteínas destinadas aos lisossomos.
2. Na rede do Golgi *trans*, a presença de **proteínas transmembranares receptoras de M6P** na vesícula em processo de triagem.

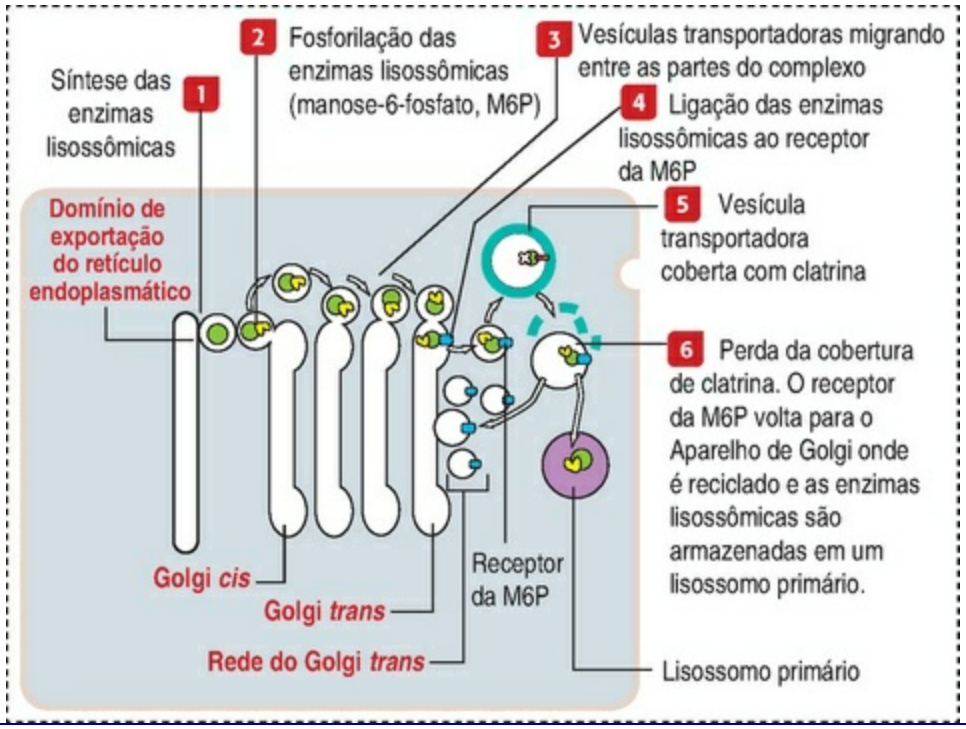


Figura 2-21 Aparelho de Golgi: vias de triagem lisossômica

Por meio desse mecanismo, as enzimas lisossômicas que contêm M6P são separadas das outras glicoproteínas em vesículas que têm o receptor da M6P. Depois de serem transportadas para a vesícula transportadora coberta com clatrina, as enzimas lisossômicas dissociam-se do receptor da M6P e são rodeadas por uma membrana, formando assim um **lisossomo primário**. As membranas que contêm receptor de M6P livre retornam para o Aparelho de Golgi, onde são **recicladas**.

Endocitose mediada por receptores: captação do colesterol

A endocitose mediada por receptores aumenta a capacidade da célula de internalizar macromoléculas específicas com grande eficiência e em quantidades consideráveis. Um exemplo clássico é a captação do colesterol utilizado na formação de novas membranas celulares. Conforme estudado no curso de bioquímica, o colesterol é altamente insolúvel e circula na corrente sanguínea ligado à proteína na forma de partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL). O LDL transporta cerca de 75% do colesterol e circula no

sangue por dois a três dias. Aproximadamente 70% do LDL é removido do sangue por células que contêm **receptores de LDL**; o restante é removido por uma via depuradora, que utiliza um mecanismo não dependente de receptores.

A internalização de um **ligante** (como o LDL, a transferrina, os hormônios polipeptídicos ou os fatores de crescimento) por uma célula requer um **receptor de membrana** específico. O **complexo LDL-receptor de LDL** é internalizado por **endocitose mediada por receptor**. Já vimos que esse processo envolve a montagem da proteína **clatrina** sobre a face citosólica da membrana plasmática, a qual forma uma **depressão revestida** (Fig. 2-16).

A função da clatrina, juntamente com a **adaptina**, é concentrar os complexos ligante-receptor em uma pequena área da superfície da membrana plasmática. Os receptores presos a seus ligantes movem-se por difusão lateral no plano da bicamada de lipídios. A depressão revestida invagina-se para formar uma **vesícula coberta**, que se desprende da membrana plasmática para transportar os complexos ligante-receptor até uma via intracelular específica, geralmente um **endossomo**. Lembre-se de que a **dinamina** se enrola no colo da vesícula coberta em brotamento e o comprime até que a vesícula se desprenda da membrana plasmática com a ajuda de outras proteínas recrutadas para a região do colo.

Após a internalização, a clatrina da vesícula coberta é removida, e a vesícula, agora sem invólucro, funde-se ao endossomo, que tem pH interno baixo. Nesse meio ácido, o LDL desconecta-se de seu receptor e é entregue a um **lisossomo primário**, que se transforma em **lisossomo secundário**. O LDL é quebrado por enzimas hidrolíticas lisossômicas e liberado como colesterol livre para o citosol, onde pode ser utilizado para a síntese de novas membranas.

O receptor de LDL, por sua vez, volta continuamente para a membrana plasmática, onde é reciclado. O receptor de LDL pode ser reciclado a cada 10 minutos e pode fazer várias centenas de ciclos durante seu tempo de vida de 20 horas.

O colesterol é necessário para a síntese de hormônios esteroides, para a produção de ácidos biliares nos hepatócitos do fígado e para a síntese de membranas celulares. A endocitose mediada por receptor também é utilizada na captação da vitamina B_{12} e do ferro.

Significado clínico: hipercolesterolemia familiar

O mecanismo da captação do colesterol está interrompido na **hipercolesterolemia familiar**, caracterizada pela elevação do LDL, a proteína transportadora de colesterol que predomina no plasma. O defeito primário é uma **mutação no gene que codifica o receptor de LDL**, necessária para a internalização do colesterol da dieta pela maioria das células. Níveis elevados de LDL-colesterol no plasma sanguíneo levam à formação de

placas ateroscleróticas nos vasos coronários, uma causa comum de **infarto do miocárdio**.

Os pacientes com hipercolesterolemia familiar têm três tipos de receptores defeituosos: (1) receptores de LDL incapazes de se ligar ao LDL; (2) receptores de LDL que se ligam ao LDL, mas com capacidade reduzida; e (3) receptores de LDL que podem se ligar ao LDL normalmente, mas que são incapazes de realizar a internalização.

Lisossomos e digestão intracelular

Há dois tipos de lisossomos identificados: os **lisossomos primários** (Fig. 2-22), definidos como o sítio de armazenamento primário das hidrolases lisossômicas, e os **lisossomos secundários**, aqueles que se considera estarem envolvidos em um processo catalítico.

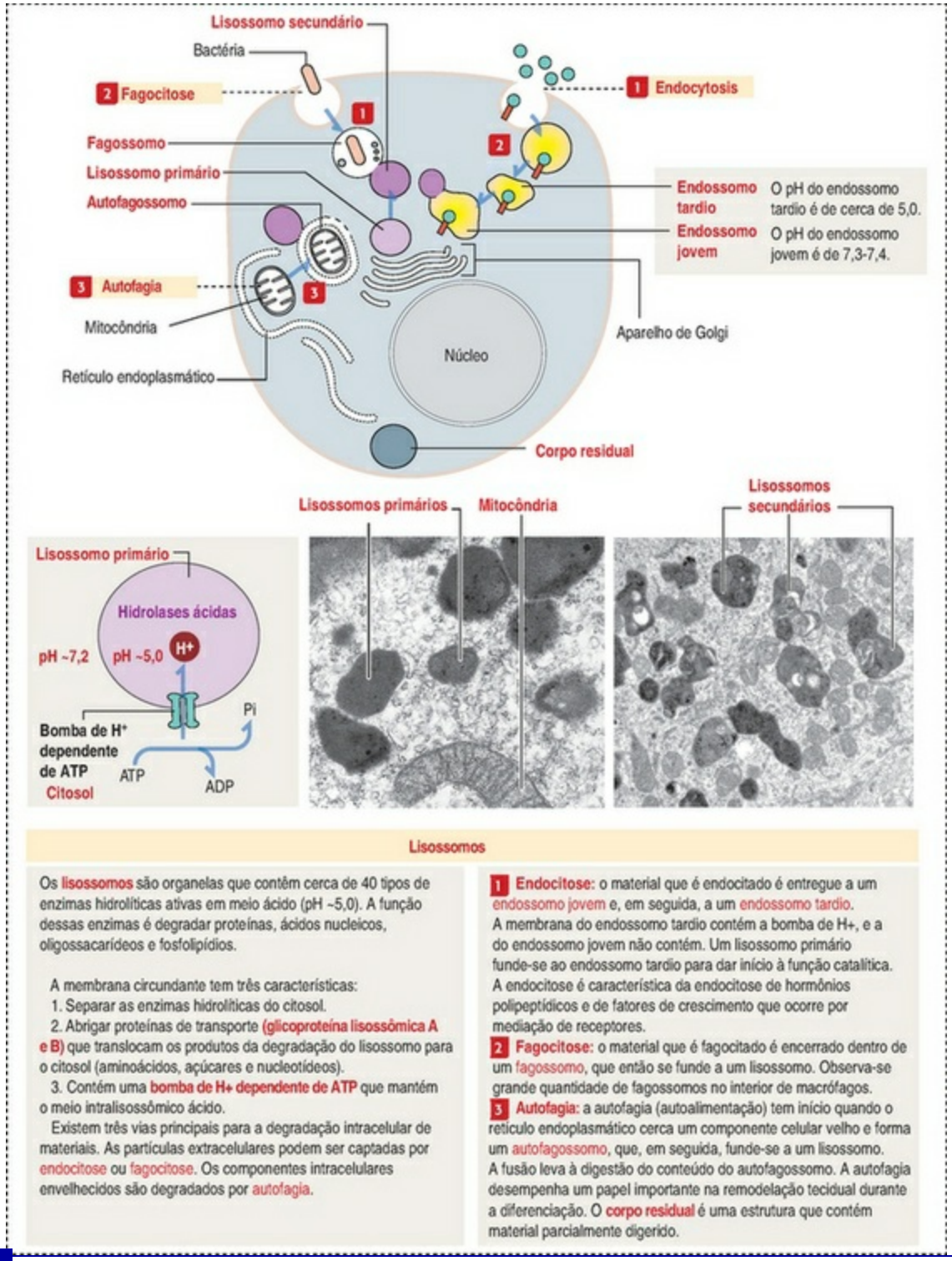


Figura 2-22 Tipos de lisossomos

Conforme discutido, a membrana plasmática consegue internalizar partículas e líquidos extracelulares, utilizando vesículas que resultam da invaginação da membrana por meio de um processo denominado **endocitose**. A endocitose tem duas metas importantes: **trazer material para dentro da célula** e **reciclar a membrana plasmática**. O processo reverso, chamado de **exocitose**, é o transporte para o exterior da célula de produtos processados ou sintetizados pela célula.

A endocitose envolve três tipos principais de vesículas: (1) **fagossomos sem clatrina**, utilizados para internalizar partículas grandes (p. ex., vírus, bactérias ou fragmentos celulares); (2) **vesículas cobertas com clatrina**, para incorporar

macromoléculas pequenas; e (3) **pinocitose** (a ingestão de líquidos pela célula), para internalizar líquidos em uma vesícula denominada **cavéola**, que é coberta pela proteína **caveolina**.

A maioria das células incorpora líquidos por pinocitose, mas a fagocitose é uma função de células especializadas, que incluem os **macrófagos**. Essas células são estudadas no Capítulo 4, Tecido Conjuntivo (macrófagos), Capítulo 6, Sangue e Hematopoese (leucócitos) e Capítulo 10, Sistema Linfático-Imunológico (macrófagos e células apresentadoras de antígenos). As células fagocíticas removem os restos celulares durante a apoptose e os eritrócitos senescentes no baço.

O lisossomo é uma organela delimitada por membrana que, além das enzimas hidrolíticas, contém **transportadores delimitados por membrana** que possibilitam que produtos digeridos, como aminoácidos, açúcares e nucleotídeos alcancem o citosol, onde serão reutilizados ou excretados. A membrana do lisossomo também contém uma **bomba dependente de ATP** que fornece H^+ para manter ácido o ambiente interno do lisossomo (Fig. 2-22).

Fizemos uma revisão da via de triagem lisossômica (Fig. 2-21) para destacar as etapas importantes: (1) as enzimas lisossômicas e as proteínas da membrana do lisossomo são sintetizadas no retículo endoplasmático e transportadas através do Aparelho de Golgi até a rede do Golgi *trans*; (2) no Golgi *cis*, ocorre um evento importante: a "etiquetagem" das enzimas lisossômicas com um grupamento de açúcar fosforilado específico, a M6P, que é identificada no Golgi *trans* pelo seu receptor, o receptor da M6P; e (3) essa "etiquetagem" possibilita que as enzimas sejam triadas e acondicionadas em vesículas transportadoras que deixam a rede do Golgi *trans* em direção aos lisossomos.

A Figura 2-22 descreve as diferentes vias de vários materiais até os lisossomos. Observe com atenção a terminologia usada: **os fagossomos fundem-se com os lisossomos** e **as vesículas endocíticas fundem-se com um endossomo** antes de entrar em contato com um lisossomo. Além disso, **autofagia** significa degradação de componentes descartáveis da própria célula com a ajuda de um **autofagossomo** (**Quadro 2-C**).

Quadro 2-C Autofagia

A autofagia (autoalimentação) é um processo que mantém a homeostase celular, degradando proteínas velhas e regulando o processo de renovação das organelas. A lesão tecidual crônica que resulta de autofagia defeituosa causa inflamação e câncer.

A **autofagia não seletiva** consiste no sequestro aleatório, degradação e reciclagem de componentes intracelulares. A **autofagia seletiva** consiste na seleção e na degradação de estruturas intracelulares específicas, como as mitocôndrias, os peroxissomos e o retículo endoplasmático.

Os **genes relacionados à autofagia** (**Atg**) estão associados ao início e à progressão do câncer humano. As células

tumorais induzem a autofagia em resposta à inanição ou ao estresse nocivo a fim de possibilitar sua sobrevivência. Esse aspecto particular sugere que a inibição do mecanismo de autofagia poderia ser útil para aperfeiçoar o **tratamento do câncer**. Por outro lado, a autofagia crônica defeituosa pode levar a um estado inflamatório tecidual lesivo que propicia o desenvolvimento de tumores, um aspecto importante da **prevenção do câncer**.

Significado clínico: doenças por armazenamento nos lisossomos

Os **distúrbios** ou **doenças por armazenamento nos lisossomos** são causados pelo acúmulo progressivo de componentes da membrana celular dentro das células por causa da deficiência hereditária das enzimas necessárias para a sua degradação. Um exemplo é a **doença de Tay-Sachs**. Detalhes adicionais sobre o mecanismo que resulta nas doenças por armazenamento nos lisossomos são apresentados na Figura 2-23.

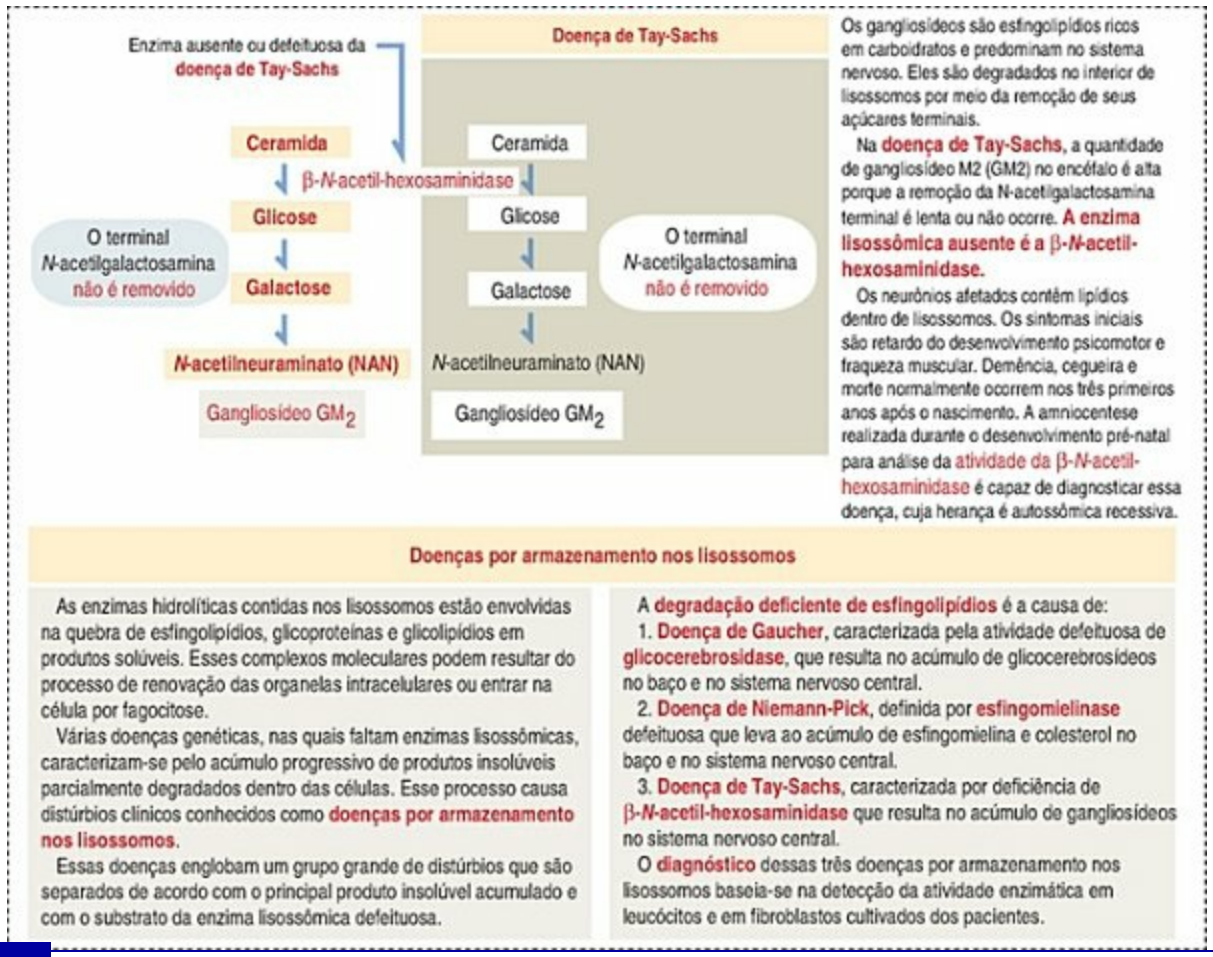


Figura 2-23 Doenças por armazenamento nos lisossomos: doença de Tay-Sachs

MITOCÔNDRIAS

A mitocôndria (do grego *mito*, filamento; *chondrion*, grânulo) é uma organela altamente compartimentalizada. A função primária das mitocôndrias é hospedar a maquinaria enzimática para a fosforilação oxidativa, que resulta na produção do trifosfato de adenosina (**ATP**) e na liberação de energia proveniente do metabolismo das moléculas.

Uma mitocôndria consiste em uma **membrana mitocondrial externa** e outra **interna** que criam um **espaço intermembranar** entre elas (Fig. 2-24). A membrana mitocondrial interna circunda um compartimento grande denominado **matriz**. A matriz é dividida por invaginações da membrana mitocondrial interna conhecidas como **cristas**. As cristas aumentam a superfície da membrana mitocondrial interna, na qual ocorre a síntese do ATP.

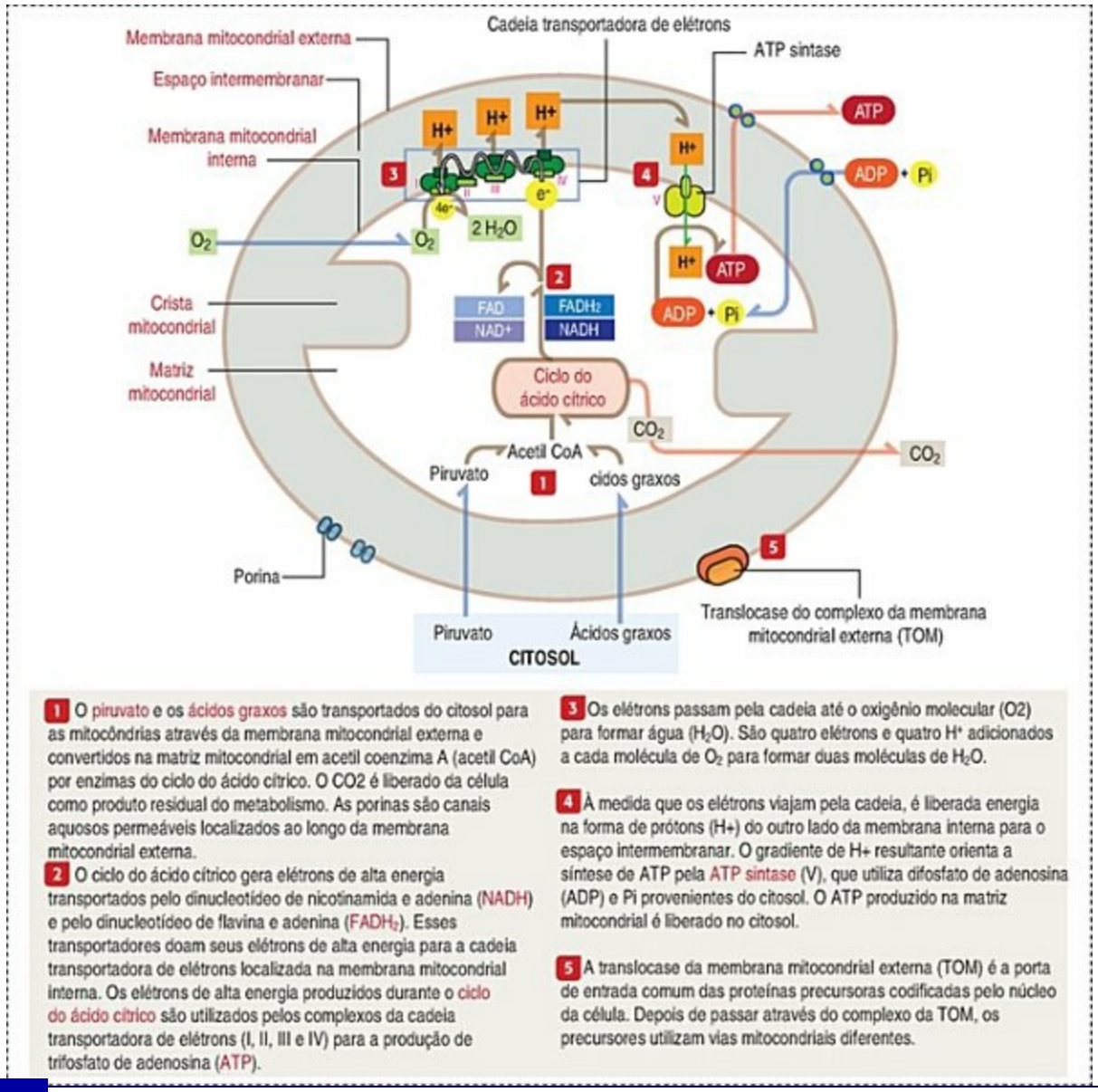


Figura 2-24 Mitocôndrias

As mitocôndrias contêm DNA, RNA e ribossomos para sintetizar parte das proteínas da matriz. Apenas 1% das proteínas da mitocôndria é codificado pelo DNA mitocondrial. A maioria das proteínas mitocondriais é codificada por genes nucleares, sintetizada em ribossomos do citosol e importada para as mitocôndrias por intermédio de sinais de direcionamento que são reconhecidos pela translocase do complexo da membrana mitocondrial externa (**TOM**, ***translocase of the outer mitochondrial membrane complex***) situada na membrana mitocondrial externa. A TOM é a rota de entrada mais comum das

proteínas mitocondriais importadas. **Sinais polipeptídicos de direcionamento** e **chaperonas** (**Hsp60** e **Hsp70**) possibilitam que as proteínas alcancem a matriz (Fig. 2-25).

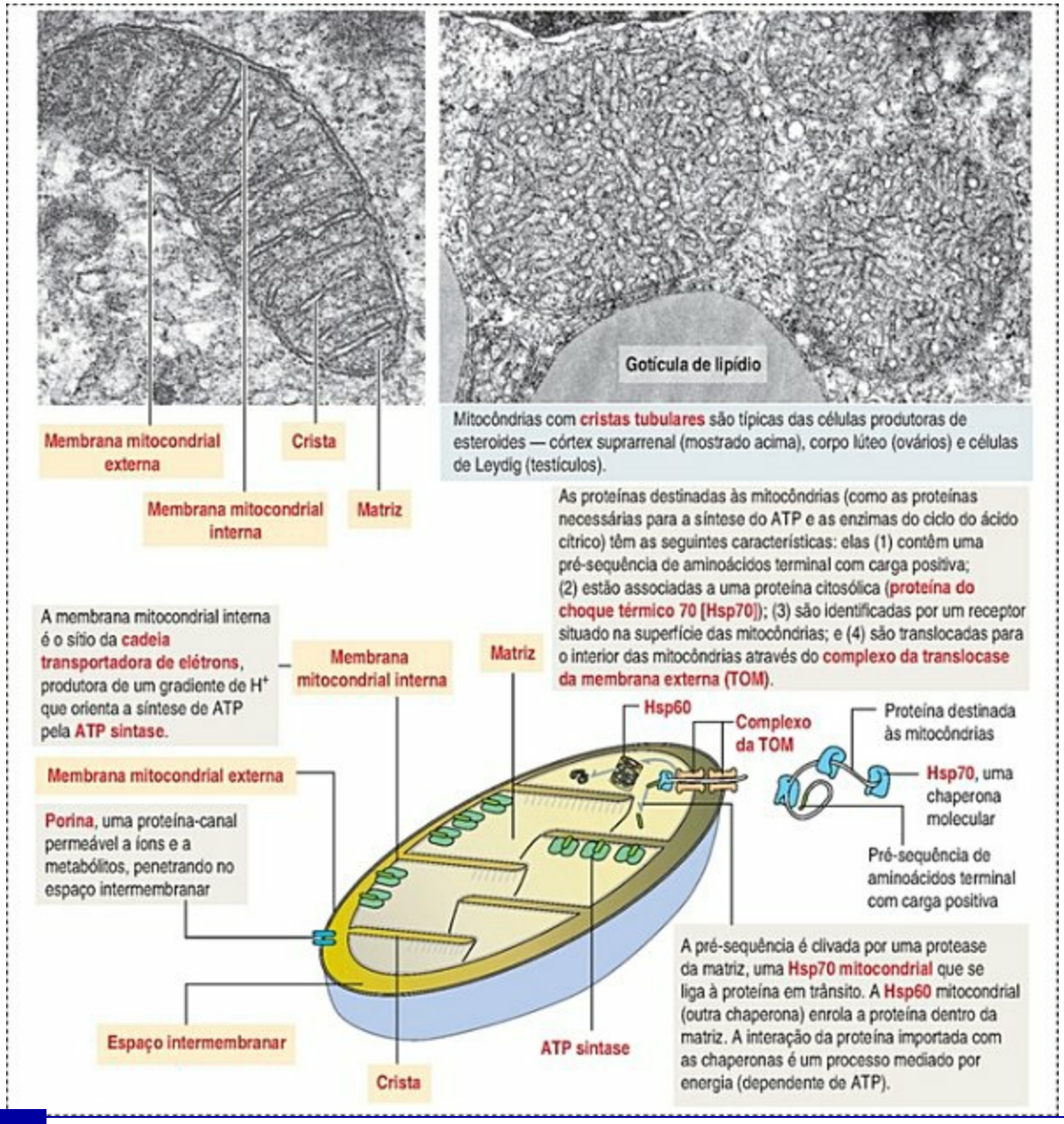


Figura 2-25 Tipos de mitocôndrias e importação de proteínas

A membrana mitocondrial externa é permeável. Ela contém **porinas**, ou seja, proteínas que formam canais aquosos permeáveis a moléculas hidrossolúveis com massa molecular reduzida (menos de 5 kDa), como açúcares, aminoácidos e íons. A membrana mitocondrial interna é impermeável à passagem de íons e de moléculas pequenas.

A membrana mitocondrial interna é o local do transporte de elétrons e do bombeamento de prótons (H^+) e contém ATP sintase. A maioria das proteínas incrustadas na membrana mitocondrial interna consiste em componentes da **cadeia transportadora de elétrons**, que está envolvida na **fosforilação oxidativa**.

O mecanismo quimiosmótico da síntese do ATP é denominado fosforilação oxidativa

porque envolve a adição de um grupo fosfato ao difosfato de adenosina (ADP) para formar ATP e também a utilização de O_2. É denominado **quimiosmótico** porque envolve um **componente químico** (a síntese de ATP) e um **componente osmótico** (o transporte de elétrons e o processo de bombeamento de H^+).

A matriz mitocondrial contém **piruvato** (proveniente de carboidratos) e **ácidos graxos** (derivados da gordura). Essas duas moléculas pequenas são transportadas seletivamente através da membrana mitocondrial interna e, em seguida, convertidas em acetil coenzima A (**acetil CoA**) na matriz. O ciclo do ácido cítrico (ou ciclo de Krebs) converte a acetil CoA em CO_2 (liberado da célula como produto residual do metabolismo) e libera elétrons de alta energia que são transportados pelas moléculas transportadoras ativadas **NADH** (dinucleotídeo de nicotinamida e adenina ou nicotinamida adenina dinucleotídeo) e **$FADH_2$** (dinucleotídeo de flavina e adenina ou flavina adenina dinucleotídeo). Essas moléculas transportadoras doam os elétrons de alta energia para a cadeia transportadora de elétrons alojada na membrana mitocondrial interna, passando assim para as formas oxidadas NAD^+ e FAD. Os elétrons viajam rapidamente ao longo da cadeia transportadora até o O_2 para formar água (H_2O).

À medida que os elétrons de alta energia viajam ao longo da cadeia transportadora de elétrons, a energia é liberada pelas bombas de prótons na forma de H^+ através da membrana mitocondrial interna para o espaço intermembranar. O gradiente do H^+ então orienta a síntese de ATP. Note que a membrana mitocondrial interna converte a energia proveniente dos elétrons de alta energia do NADH em um tipo diferente de energia: a ligação de alta energia do fosfato do ATP. Novamente, note que a contribuição da cadeia transportadora de elétrons (ou **cadeia respiratória**) para o consumo de O_2, que surge na forma de um grupo fosfato, é adicionada ao ADP para formar ATP.

Há muitas cópias da **cadeia transportadora de elétrons** incrustadas na bicamada lipídica da membrana mitocondrial interna. Elas estão agrupadas em três grandes complexos de enzimas respiratórias que, segundo a ordem de recebimento dos elétrons, são: o **complexo da NADH desidrogenase**, o **complexo do citocromo b-c_1** e o **complexo da enzima citocromo oxidase**. Cada complexo é um sistema que bombeia H^+ através da membrana para o espaço intermembranar à medida que os elétrons viajam pelo complexo. Se esse mecanismo não existisse, a energia liberada durante a transferência dos elétrons produziria calor. O **cianeto** e a **azida** são venenos que se ligam aos complexos da citocromo oxidase e, como consequência, interrompem o transporte de elétrons e a produção de ATP.

O **citocromo c** é uma proteína pequena que transfere elétrons entre o complexo do citocromo b-c_1 e o complexo da citocromo oxidase. Quando o complexo da citocromo

oxidase recebe elétrons do citocromo c, oxida-se e doa elétrons para o O_2 para a formação de H_2O. Quatro elétrons do citocromo c e quatro H^+ do meio aquoso são adicionados a cada molécula de O_2 para formar $2H_2O$.

O gradiente do H^+ através da membrana interna é utilizado para controlar a síntese de ATP. A **ATP sintase** é uma enzima grande que está incrustada na membrana mitocondrial interna e participa da síntese do ATP. O H^+ flui de volta através da membrana mitocondrial interna, seguindo seu gradiente eletroquímico e passando por uma rota hidrofílica dentro da ATP sintase para orientar a reação entre ADP e Pi e produzir ATP.

Essa reação ocorre no componente enzimático da ATP sintase, que se projeta para dentro da matriz mitocondrial como uma cabeça de pirulito. Cerca de 100 moléculas de ATP são produzidas por segundo. Cerca de três H^+ atravessam a ATP sintase para formar cada molécula de ATP. As moléculas de ADP produzidas pela hidrólise do ATP no citosol são atraídas de volta para as mitocôndrias para serem recarregadas, ou seja, transformadas em ATP. As moléculas de ATP produzidas na matriz mitocondrial são liberadas para o citosol onde são utilizadas.

As mitocôndrias participam da apoptose, da esteroidogênese e da termogênese

As mitocôndrias participam de outras três funções: da **morte celular programada** ou **apoptose**, da **esteroidogênese** (produção de hormônios esteroides) e da **termogênese**. As proteínas (enzimas) transportadas para a matriz precisam atravessar as membranas mitocondriais externa e interna.

Quanto à apoptose, as mitocôndrias contêm as **pró-caspases-2, 3 e 9** (precursoras das enzimas proteolíticas), o **fator indutor da apoptose** (AIF) e o **citocromo c**. A liberação dessas proteínas no citosol dá início à apoptose. Voltaremos a estudar as mitocôndrias e a apoptose no Capítulo 3, Sinalização Celular.

Quanto à esteroidogênese, as membranas mitocondriais contêm enzimas envolvidas na síntese dos esteroides aldosterona, cortisol e andrógenos. Discutiremos a participação das mitocôndrias na produção de esteroides no Capítulo 19, Sistema Endócrino, e no Capítulo 20, Espermatogênese.

Quanto à termogênese, a maior parte da energia da oxidação é dissipada na forma de calor em vez de ser convertida em ATP. As **proteínas desacopladoras** (**UCPs**), membros da superfamília de proteínas mitocondriais transportadoras de ânions presentes na membrana mitocondrial interna, medeiam a emissão regulada de H^+ (denominada **fuga de prótons**), que resulta na liberação de calor. A fuga de prótons através da membrana mitocondrial interna é mediada pela **UCP-1**. A UCP-1 está

presente na membrana mitocondrial interna de **adipócitos marrons**. Seu papel é mediar a **termogênese** regulada em resposta à exposição ao frio (veja a seção sobre tecido adiposo no Cap. 4, Tecido Conjuntivo).

Significado clínico: herança mitocondrial

As mitocôndrias são transmitidas pela mãe (**herança materna**). Tanto homens quanto mulheres podem ser afetados por doenças mitocondriais, mas os homens nunca transmitem o distúrbio. **Os homens não passam mitocôndrias no processo de fertilização**.

A epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rasgadas (**MERRF**) é caracterizada por fraqueza muscular generalizada, perda da coordenação (**ataxia**) e crises múltiplas. As principais complicações são insuficiência respiratória e cardíaca porque os músculos respiratórios e cardíacos são afetados. As células musculares e os neurônios são os mais prejudicados por causa da sua necessidade de quantidades significativas de ATP para funcionar.

Preparações histológicas de biópsias de músculos de indivíduos com MERRF exibem um material periférico corado de vermelho que corresponde a **agregados de mitocôndrias anormais**, que dão um aspecto rasgado às fibras musculares vermelhas. **A MERRF é causada por uma mutação pontual em um gene do DNA mitocondrial que codifica o RNAt associado à lisina**. O RNAt anormal causa um defeito na síntese das proteínas necessárias para o transporte de elétrons e para a produção de ATP.

Três doenças mitocondriais com herança materna afetam os homens mais gravemente do que as mulheres:

1. Cerca de 85% dos indivíduos afetados pela **neuropatia óptica hereditária de Leber** (NOHL) são homens. A doença limita-se aos olhos. Os indivíduos sofrem perda súbita de visão na segunda e terceira décadas da vida.
2. **Síndrome medula-pâncreas de Pearson** (anemia e miopatia mitocondrial observadas na infância).
3. **Infertilidade masculina**. Quase toda a energia relacionada à motilidade dos espermatozoides provém das mitocôndrias.

PEROXISSOMOS

Os peroxissomos são estruturas singulares delimitadas por membrana (Fig. 2-26). São constituídos por proteínas sintetizadas em ribossomos livres do citosol e, em seguida, importadas para os peroxissomos. Eles contêm cerca de 32 proteínas diferentes coletivamente denominadas **peroxinas**. **Muitas das vias metabólicas peroxissômicas**

estão dirigidas para a produção de peróxido de hidrogênio e para a sua degradação pela catalase.

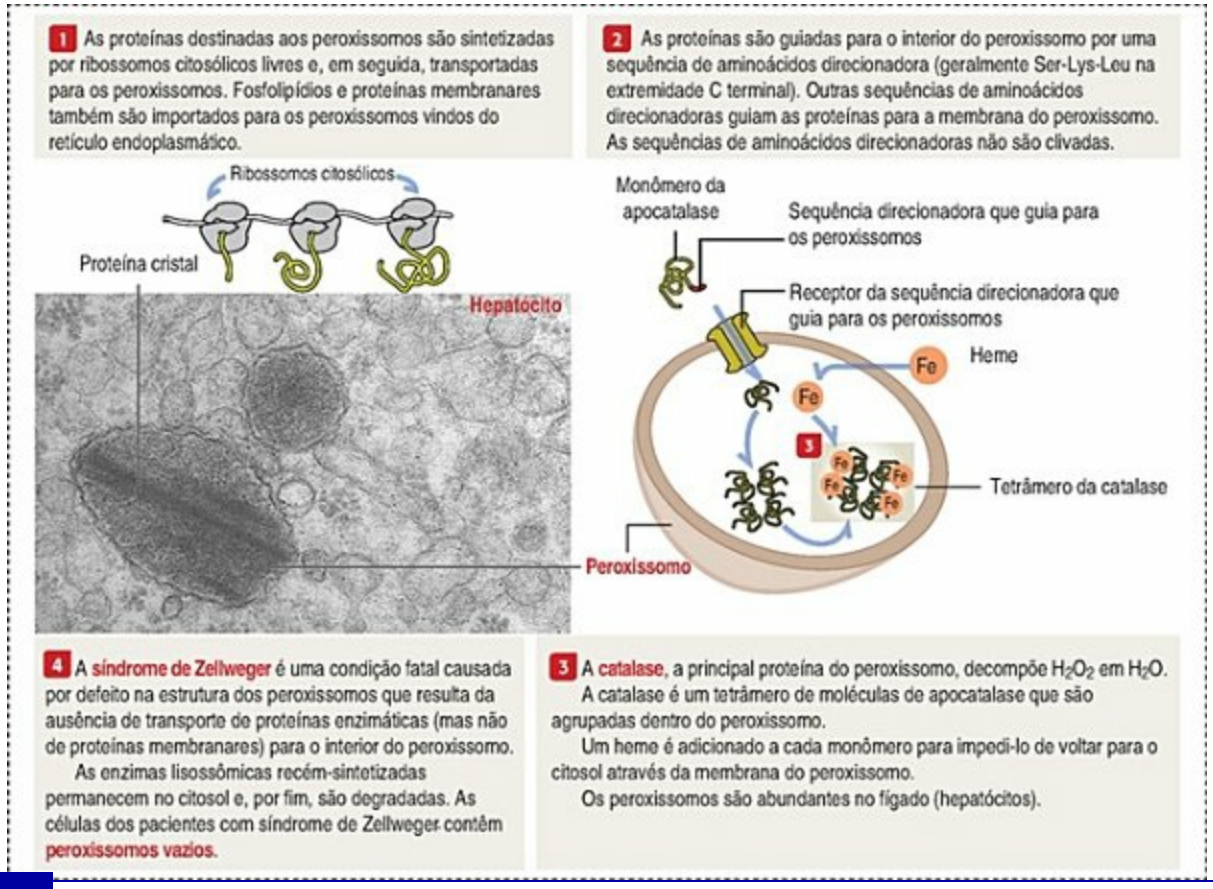


Figura 2-26 Peroxissomo

A catalase, uma enzima peroxissômica importante, decompõe o peróxido de hidrogênio em água ou é utilizada para oxidar outros compostos orgânicos (ácido úrico, aminoácidos e ácidos graxos). Os peroxissomos, como as mitocôndrias, degradam ácidos graxos, e a oxidação dos ácidos graxos pelas mitocôndrias e peroxissomos fornece energia metabólica.

Os peroxissomos participam da biossíntese de lipídios. O colesterol e o dolicol são sintetizados tanto nessas organelas quanto no retículo endoplasmático. No fígado, os peroxissomos estão envolvidos na síntese de **ácidos biliares** (derivados do colesterol).

Os peroxissomos contêm enzimas envolvidas na síntese de **plasmalogênios**, fosfolipídios nos quais uma das cadeias de hidrocarbonetos está ligada ao glicerol por meio de uma ligação éter (em vez de uma ligação éster). **Os plasmalogênios constituem mais de 80% dos fosfolipídios da substância branca do encéfalo.**

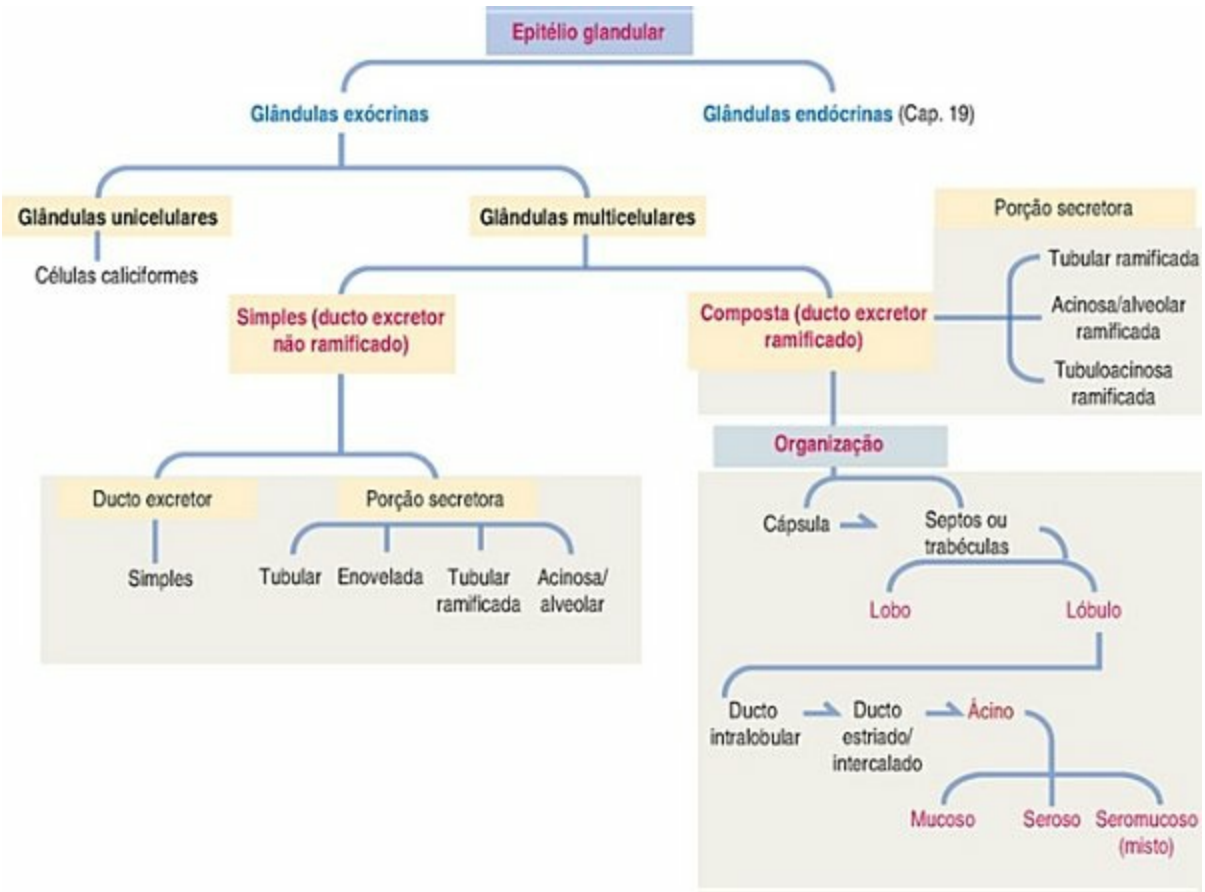
Significado clínico: síndrome de Zellweger

A **síndrome de Zellweger** (Fig. 2-26) é uma doença congênita rara, fatal no primeiro ano de vida. Pertence ao grupo das **leucodistrofias**, que afetam a formação da mielina

dos axônios do encéfalo. A síndrome de Zellweger é caracterizada por **redução ou ausência de peroxissomos** nos hepatócitos e nas células do rim e do encéfalo. Ocorre falha na importação de várias proteínas peroxissômicas, as **peroxinas**, para o interior dos peroxissomos.

O defeito primário consiste em uma mutação no gene *PEXR1* (receptor 1 dos peroxissomos), que codifica o receptor da superfície dos peroxissomos para as enzimas destinadas aos peroxissomos que são necessárias no metabolismo celular dos lipídios e nas oxidações metabólicas.

As características clínicas incluem **hepatomegalia** (aumento de tamanho do fígado), **níveis elevados de ferro e cobre no sangue** e **visão deficiente**. As crianças afetadas podem mostrar, ao nascimento, hipotonicidade muscular e incapacidade para se mover, sugar ou engolir. O exame diagnóstico consiste na determinação das concentrações plasmáticas de **ácidos graxos de cadeia muito longa** (**AGCML**), consideradas como indicador de defeitos no metabolismo dos ácidos graxos no interior dos peroxissomos.



Mapa conceitual | Glândulas Epiteliais

Conceitos essenciais | Glândulas Epiteliais

Existem dois tipos de glândulas: as **glândulas exócrinas** secretam seus produtos através de ductos para um espaço interno ou externo. As **glândulas endócrinas** secretam seus produtos no sangue e não têm ductos.

- Existem tipos diferentes de glândulas exócrinas: glândula **unicelular** (uma única célula, por exemplo, a célula caliciforme do epitélio intestinal ou respiratório) e glândulas **multicelulares**. As glândulas multicelulares formam o **parênquima** dos órgãos, como o pâncreas e a próstata.
- As glândulas exócrinas têm dois componentes: as **unidades secretoras**, cujas células sintetizam e secretam um produto denominado secreção, e os **ductos excretores**, que transportam a secreção para uma superfície epitelial.
- As glândulas com um **único ducto não ramificado** são denominadas **glândulas simples**. As glândulas maiores têm um sistema ductal ramificado e são chamadas de **glândulas ramificadas ou compostas**. As glândulas ramificadas são circundadas por uma cápsula de tecido conjuntivo que envia traves ou **septos** para dentro da massa da glândula, dividindo-a em **lobos**. Septos mais finos dividem os lobos em unidades menores denominadas **lóbulos**.
- Uma glândula simples pode ser reta, enovelada ou ramificada. A glândula pode ser **tubular simples**, **enovelada simples** ou **tubular ramificada simples**. A glândula com **unidade secretora** de forma arredondada é denominada **acinosa simples** ou **alveolar simples**. A unidade secretora pode ser tubular, e a glândula é chamada de tubular simples.
- Em uma glândula acinosa ramificada, os ácinos são revestidos por células secretoras que circundam um lúmen estreito. A organização celular dos ácinos pode ser parte da parede de ductos tubulares curtos e também formar suas terminações. A glândula é então chamada de **glândula tubuloacinosa ramificada** (p. ex., a glândula mamária).
- As glândulas podem secretar muco **(glândulas mucosas)**, proteínas **(glândulas serosas)** ou uma combinação de muco e proteínas **(glândulas mistas)**. As glândulas mistas contêm células mucosas e células serosas, e as últimas formam uma região em crescente **(meias-luas serosas)** que cobre os ácinos.
- Quando uma glândula libera seu produto por **exocitose**, é denominada **glândula merócrina** (como o pâncreas). Quando a região apical de uma célula se desprende e é liberada no lúmen da glândula à qual pertence, chamamos essa glândula de **apócrina** (um exemplo é a glândula mamária). Quando a célula inteira é liberada e é parte da secreção, a glândula é chamada de **glândula holócrina** (como as glândulas sebáceas da pele).

Citomembranas e membrana plasmática. As membranas intracelulares, denominadas **citomembranas**, separam diversos processos celulares em compartimentos. As citomembranas são componentes do retículo endoplasmático e do Aparelho de Golgi. O núcleo, as mitocôndrias, os lisossomos e os peroxissomos são delimitados por citomembranas e denominados **organelas**. O núcleo e as mitocôndrias são delimitados por uma membrana dupla; os lisossomos e os peroxissomos são delimitados por uma membrana única. Os lipídios e o glicogênio não são delimitados por membranas e são chamados de **inclusões**.

- A **membrana plasmática** é o limite estrutural e funcional de uma célula. Ela separa o ambiente intracelular do espaço extracelular.

A membrana plasmática é composta por **lipídios** e **proteínas**. Os fosfolipídios formam uma bicamada constituída de dois **folhetos**: um **interno** e outro **externo**. O **colesterol** está incrustado na bicamada de fosfolipídios e modula a fluidez da membrana.

As **proteínas integrais da membrana** são proteínas transmembranares que se estendem por toda a espessura da bicamada de lipídios na forma de α-hélices. As **proteínas periféricas da membrana** estão ligadas de modo indireto à membrana plasmática por meio de interações proteína-proteína. As proteínas periféricas da membrana expostas ao

citosol interagem com componentes do citoesqueleto. A porção extracelular das proteínas integrais e periféricas da membrana é geralmente glicosilada. Um **glicocálice** cobre a superfície da maioria das células epiteliais.

- **A criofratura combinada com a microscopia eletrônica** possibilita a visualização de proteínas intramembranosas. Uma amostra congelada e fraturada é utilizada para produzir uma réplica (ou cópia) fina de metal das duas superfícies de uma membrana e de suas duas faces artificiais.

As membranas com bicamada de lipídios são congeladas à temperatura do nitrogênio líquido (− 196°C) e "cindidas" ao longo do centro do núcleo hidrofóbico. Como consequência, produzem-se duas metades complementares de uma membrana e a face hidrofóbica é exposta.

Cada metade ou monocamada da membrana tem uma **superfície** e uma **face**. A monocamada original voltada para o meio extracelular exibe uma superfície designada **superfície extracelular (SE)**; a área correspondente voltada para o núcleo hidrofóbico da membrana é a **face extracelular (FE),** e foi criada artificialmente após a "cisão" da membrana. A monocamada original voltada para o meio intracelular ou protoplasmático tem uma superfície denominada **superfície protoplasmática (SP)**; a área correspondente voltada para o núcleo hidrofóbico é a **face protoplasmática (FP)**.

As proteínas da membrana tendem a permanecer associadas ao folheto citoplasmático ou protoplasmático e aparecem como **partículas** na face fraturada ou protoplasmática (FP). Depressões complementares às partículas e que representam o espaço antes ocupado pela proteína estão presentes na face fraturada ou extracelular (FE).

- Os **transportadores** incluem as **proteínas transportadoras** e as **proteínas-canal**. Elas medeiam a passagem seletiva de moléculas através da membrana celular. **Gases** (como o oxigênio e o dióxido de carbono) podem atravessar as membranas por difusão passiva. Glicose, moléculas com carga negativa e íons pequenos necessitam de **proteínas transportadoras** e de **proteínas-canal** para a **difusão facilitada** através de uma membrana.

 As proteínas-canal podem ser **canais dependentes de ligantes** (que se abrem com a ligação de um ligante) ou **canais dependentes da voltagem** (que se abrem em resposta a alterações no potencial elétrico através da membrana).

- As citomembranas, representadas em parte pelo retículo endoplasmático e Aparelho de Golgi, estabelecem **um *continuum* entre os compartimentos intracelulares e o espaço extracelular**. O lúmen das cisternas, túbulos e vesículas é contínuo com o espaço extracelular. A parede membranosa separa o compartimento luminal do compartimento citosólico. Os produtos liberados no lúmen do retículo endoplasmático são transportados para o Aparelho de Golgi por vesículas transportadoras e, por fim, para o exterior da célula por exocitose. Imagine que exista um *continuum* nessa sequência secretora e que todos os espaços luminais estejam virtualmente interconectados e sejam contínuos com o exterior da célula. **A técnica da criofratura tira proveito desse arranjo virtual**, se considerarmos que a navalha pode pular do folheto exocitoplasmático de uma vesícula delimitada por membrana para o folheto exocitoplasmático da membrana plasmática exposta ao ambiente.
- As citomembranas do retículo endoplasmático podem estar associadas a ribossomos **(retículo endoplasmático granuloso)** ou não **(retículo endoplasmático não granuloso)**. O retículo endoplasmático granuloso participa da síntese proteica e do transporte para o Aparelho de Golgi. O retículo endoplasmático não granuloso geralmente é adjacente a depósitos de glicogênio e a gotículas de lipídios (inclusões não delimitadas por membrana). As proteínas destinadas ao núcleo, às mitocôndrias ou aos peroxissomos são sintetizadas em ribossomos livres e liberadas no citosol.

• O **Aparelho de Golgi** participa do processo de fixação de oligossacarídeos a proteínas e a lipídios que envolve as **glicosiltransferases**. É constituído por três compartimentos: (1) o **Golgi** *cis*, o local de entrada do material proveniente do retículo endoplasmático; (2) o **Golgi** *trans*, o local de saída; e (3) a **rede do Golgi** *trans*, um local de triagem.

As **vesículas cobertas com clatrina** são observadas durante a triagem lisossômica e a endocitose. As vesículas cobertas com COP (*coat proteins*) são vistas trafegando entre as pilhas do Golgi (**COPI**) e indo do retículo endoplasmático para o Aparelho de Golgi (**COPII**).

Os produtos provenientes do Aparelho de Golgi podem ser liberados pela célula por **exocitose** ou direcionados para os **lisossomos**. A exocitose pode ser contínua e não requer um sinal desencadeante. Essa forma de secreção é denominada **secreção constitutiva**. A exocitose sob o controle de um sinal químico ou elétrico é chamada de **secreção facultativa**. A triagem dos produtos para os lisossomos envolve duas etapas: (1) a inserção de **manose-6-fosfato (M6P)** nas glicoproteínas destinadas aos lisossomos; e (2) a presença da **proteína transmembranar receptora da M6P** na membrana da vesícula transportadora. Essa triagem separa as enzimas lisossômicas que contêm M6P das outras glicoproteínas.

• Os lisossomos são organelas circundadas por uma única membrana. Identificam-se dois tipos de **lisossomos**: os **lisossomos primários**, sítio de armazenamento primário das enzimas lisossomais, e os **lisossomos secundários**, empregados em processos catalíticos. Os lisossomos têm como alvo o material extracelular internalizado, que é degradado pelas enzimas hidrolíticas lisossômicas que operam em pH ácido (5,0).

As **doenças por armazenamento nos lisossomos** ocorrem quando deficiência hereditária nas enzimas lisossômicas impede a decomposição normal dos componentes celulares. Os exemplos são a **doença de Tay-Sachs** (acúmulo do **gangliosídeo GM_2** no encéfalo), a **doença de Gaucher** (acúmulo de **glicocerebrosídeos** no baço e no sistema nervoso central) e a **doença de Niemann-Pick** (acúmulo de esfingomielina no baço e no sistema nervoso central).

A internalização ocorre por meio de **endocitose**. O processo inverso é denominado exocitose. A endocitose envolve a internalização de vírus ou bactérias por **fagocitose** com o uso de vesículas sem clatrina e a captação de macromoléculas pequenas com o uso de **vesículas cobertas com clatrina**.

A **endocitose mediada por receptor** de um **ligante** requer a presença de um **receptor** na membrana plasmática. O **complexo ligante-receptor** é internalizado pelo processo de endocitose mediada por receptor. Esse processo envolve: (1) a formação de uma **depressão revestida de clatrina** (para concentrar os complexos ligante-receptor em uma pequena área da superfície); (2) a invaginação da depressão revestida para a formação de uma **vesícula coberta**; (3) o desprendimento da vesícula coberta da membrana plasmática; (4) o transporte da vesícula até um **endossomo**; (5) a remoção do envoltório de clatrina antes da fusão da vesícula com o endossomo; e (6) a volta da vesícula com receptor para a membrana plasmática, onde será reciclada.

Na **hipercolesterolemia familiar**, esse mecanismo de transporte apresenta um defeito causado por mutação no gene que codifica o receptor para o ligante conhecido como lipoproteína de baixa densidade (LDL). Os níveis elevados de colesterol no plasma levam à formação de **ateromas** na camada íntima dos vasos sanguíneos.

• A **fusão de uma vesícula a uma membrana-alvo** requer: (1) o reconhecimento de um sítio específico na membrana-alvo; e (2) a fusão vesícula-membrana. A fusão da vesícula é mediada por duas proteínas citosólicas interagentes: a **NSF** (*N-ethylmaleimide-sensitive fusion*; proteína de fusão sensível à *N*-etilmaleimida) e a **SNAP** (*soluble NSF*

attachment protein; proteína solúvel que se liga à proteína NSF). As proteínas NSF e SNAP ligam-se a receptores de membrana específicos denominados **SNAREs** (*SNAP receptors*; receptores da SNAP). Os ligantes do SNARE presentes na membrana da vesícula transportadora (SNARE-vesícula, **SNARE-v**) e o receptor presente na membrana-alvo (SNARE-*target* (alvo), **SNARE-t**) são responsáveis pela ancoragem da vesícula à membrana-alvo. Após a ancoragem, as proteínas NSF e SNAP são recrutadas para produzir a fusão.

- As **mitocôndrias** são organelas rodeadas por uma membrana dupla. A **membrana mitocondrial externa** está separada da **membrana mitocondrial interna** pelo **espaço intermembranar**. A membrana interna dobra-se formando **cristas** que se estendem para o interior da **matriz mitocondrial**. A membrana mitocondrial interna contém a **cadeia transportadora de elétrons** e a **trifosfato de adenosina (ATP) sintase**. A matriz mitocondrial contém a maioria das enzimas do ciclo do **ácido cítrico** (**ciclo de Krebs**). As mitocôndrias participam da **apoptose** (morte celular programada), da **esteroidogênese** e da **termogênese** na gordura marrom.

 As mitocôndrias são transmitidas pela mãe (herança materna). Os homens não transmitem mitocôndrias no processo de fertilização. Tanto os homens quanto as mulheres podem ser afetados pela doença mitocondrial, mas os homens nunca transmitem o distúrbio.

 A **epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rasgadas (MERRF)** manifesta-se com fraqueza muscular, perda da coordenação (ataxia) e crises múltiplas. A MERRF é causada por **mutação em um gene do DNA mitocondrial que codifica o RNAt da lisina**.

 As doenças mitocondriais herdadas pela mãe que afetam os homens de modo mais grave que as mulheres são a **neuropatia óptica hereditária de Leber** (NOHL), a **síndrome medula-pâncreas de Pearson** e a **infertilidade masculina**.

- Os **peroxissomos** são organelas rodeadas por uma única membrana. Eles contêm catalase, uma enzima que decompõe o peróxido de hidrogênio em água e oxida compostos orgânicos. Os peroxissomos estão envolvidos na síntese dos ácidos biliares e na biossíntese de lipídios.

 A **síndrome de Zellweger** é determinada por um defeito na importação de enzimas peroxissômicas do citosol para o interior do peroxissomo. Essa condição é fatal.

3.

SINALIZAÇÃO CELULAR

As células respondem a sinais extracelulares produzidos por outras células ou por elas mesmas. Esse mecanismo, denominado **sinalização celular**, permite a comunicação célula-célula e é necessário para a regulação e a integração funcionais dos organismos pluricelulares. Neste capítulo, nossa discussão não apenas fornece a base para a compreensão do funcionamento normal das células, mas também serve como uma introdução ao papel da sinalização celular anormal na doença humana.

As **moléculas sinalizadoras** são **secretadas** ou **expressas na superfície** de uma célula. As moléculas sinalizadoras podem se ligar a receptores da superfície de outra célula ou da mesma célula.

Nos organismos pluricelulares, tipos diferentes de moléculas sinalizadoras transmitem informações, e seus mecanismos de ação sobre as células-alvo podem ser variados. Algumas moléculas sinalizadoras podem agir sobre a superfície celular depois de se ligar a receptores da superfície celular; outras podem atravessar a membrana plasmática e se ligar a receptores intracelulares situados no citoplasma ou no núcleo.

Quando uma molécula sinalizadora se liga a seu receptor, dá início a uma cascata de reações intracelulares para regular funções importantes como a **proliferação celular**, a **diferenciação**, o **movimento**, o **metabolismo** e o **comportamento**. Por causa de seu papel decisivo no controle do crescimento e diferenciação celulares normais, as moléculas de sinalização adquiriram uma importância considerável na pesquisa do câncer.

Mecanismos de sinalização celular

Cinco tipos principais de sinalização célula-célula são considerados (Fig. 3-1):

1. A **sinalização celular endócrina** envolve uma molécula de sinalização, denominada **hormônio**, secretada por uma **célula endócrina e transportada pela circulação para agir em células-alvo distantes**. Um exemplo é o hormônio esteroide produzido nos testículos, a testosterona, que estimula o desenvolvimento e a manutenção do sistema reprodutor masculino.
2. A **sinalização celular parácrina** é mediada por uma molécula sinalizadora que age

localmente para regular o comportamento de uma **célula vizinha**. Um exemplo é a ação dos **neurotransmissores** produzidos pelos neurônios e liberados em uma **sinapse**. O **Quadro 3-A** traz um resumo das quatro principais famílias de moléculas de sinalização parácrina.

3. A **sinalização celular autócrina** é definida pelas **células que respondem a moléculas sinalizadoras que elas mesmas produzem**. Um exemplo clássico é a resposta de células do sistema imunológico a antígenos estranhos ou a fatores de crescimento que desencadeiam sua própria proliferação e diferenciação. A sinalização autócrina anormal leva ao crescimento desregulado de células cancerosas.
4. A **sinalização celular por meio de neurotransmissores** é uma forma específica de sinalização parácrina.
5. A **sinalização celular neuroendócrina** é uma forma específica de sinalização endócrina.

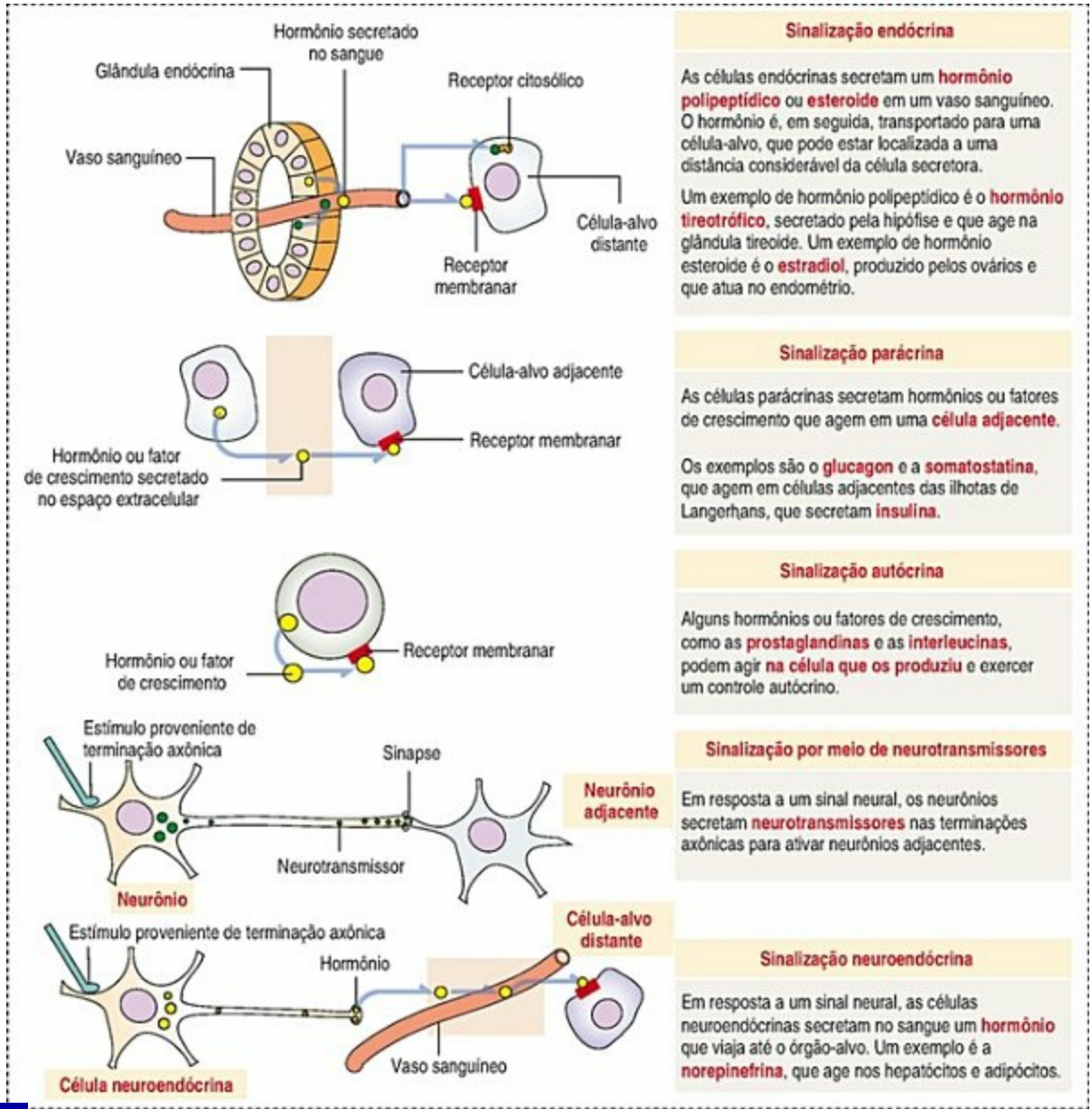


Figura 3-1 Mecanismos da ação hormonal

Quadro 3-A Sinalização celular parácrina

- As **moléculas da sinalização parácrina** incluem quatro famílias importantes de proteínas: 1. A família do **fator de crescimento dos fibroblastos (FGF)**. 2. A **família Hedgehog**. 3. A **família wingless (Wnt)**. 4. A **superfamília do fator de crescimento transformador β (TGF-β)**.
- Cada uma dessas proteínas sinalizadoras consegue se ligar a um ou mais receptores. Mutações no gene que codifica essas proteínas podem causar interação célula-célula anormal.
- O primeiro membro da **família Hedgehog** foi isolado em um mutante de *Drosophila* com cerdas em uma área nua da mosca normal. A proteína homóloga à proteína hedgehog mais amplamente encontrada nos vertebrados é a **sonic hedgehog (Shh)**. A proteína Shh participa do desenvolvimento da placa neural e do tubo neural (Cap. 8, Tecido Nervoso). Ela se liga a uma proteína transmembranar codificada pelo gene ***patched*** e suprime a transcrição dos genes que codificam membros das famílias Wnt e TGF-β, e inibe o crescimento celular. Uma mutação no gene humano homólogo ao gene *patched* **(*PTC*)** causa a **síndrome de Gorlin** (anormalidades nas costelas, cisto de mandíbula e carcinoma de células basais, uma forma de câncer cutâneo).
- A **família Wnt** de genes recebeu esse nome por causa do gene ***wingless*** da *Drosophila*. Nos vertebrados, os genes *Wnt* codificam glicoproteínas secretoras que determinam o eixo dorsal-ventral e a formação do encéfalo, dos músculos, das gônadas e dos rins.
- A **superfamília TGF-β** codifica **homodímeros** e **heterodímeros** que formam proteínas. Os membros dessa superfamília incluem a própria família TGF-β, a família das **proteínas morfogenéticas do osso (BMPs)**, a **família da ativina** e a **família da vitelogenina 1 (Vg1)**. Mutações em um membro da família das BMPs, a **proteína morfogenética 1 derivada da cartilagem (CDMP1)**, causam anormalidades esqueléticas. A Vg1 é uma molécula sinalizadora que determina o eixo esquerdo-direito dos embriões.

Mecanismos de ação das moléculas de sinalização celular

As moléculas de sinalização celular exercem sua ação depois de se ligarem a receptores expressos pelas células-alvo. As células-alvo, por sua vez, podem definir uma ação de **retroalimentação** (*feedback*) **negativa** ou **positiva** para regular a liberação de dado hormônio (Fig. 3-2).

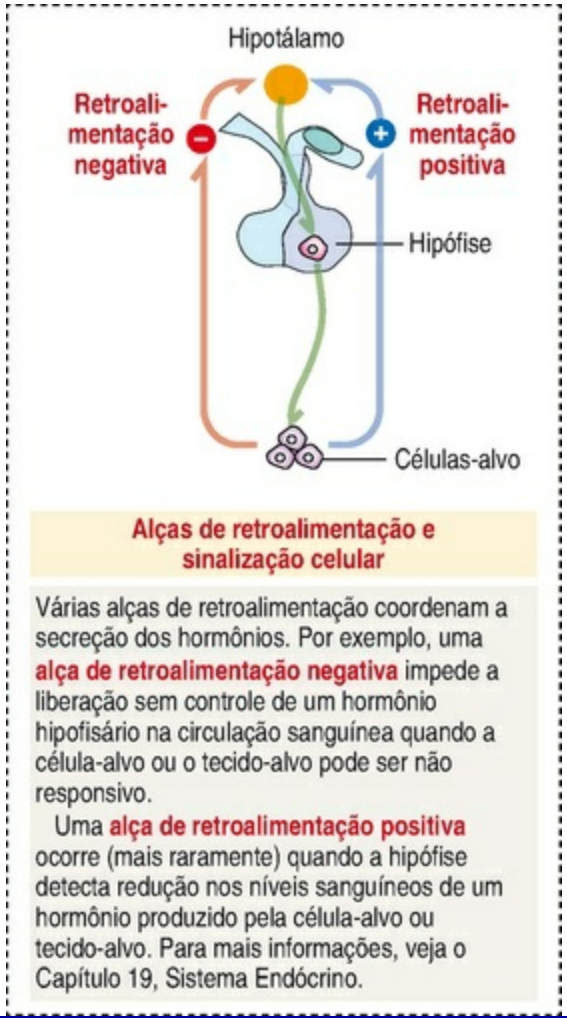


Figura 3-2 Retroalimentação positiva e negativa

Os receptores celulares podem estar expressos na **superfície** das células-alvo. Alguns receptores são **proteínas intracelulares** situadas no **citosol** ou no **núcleo** das células-alvo. No caso dos receptores intracelulares, é preciso que as moléculas sinalizadoras **se difundam através da membrana plasmática** (Fig. 3-3).

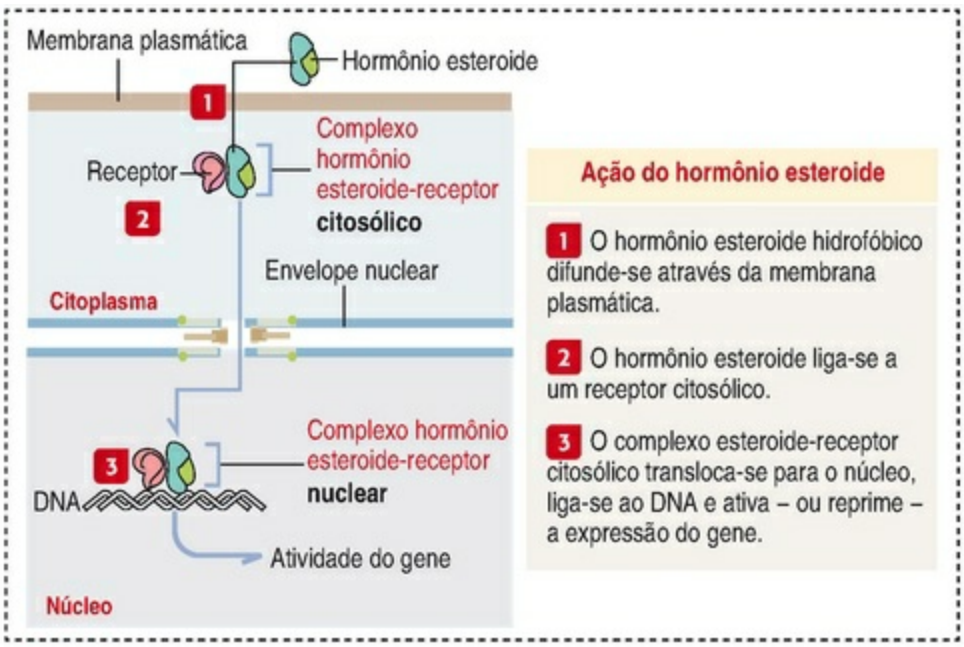


Figura 3-3 Mecanismo de ação dos hormônios esteroides

Os **hormônios esteroides** (**Quadro 3-B**) pertencem a essa classe de moléculas sinalizadoras. Eles são sintetizados a partir do **colesterol** e compreendem a **testosterona**, o **estrógeno**, a **progesterona** e os **corticosteroides**.

Quadro 3-B Hormônios esteroides

- Derivam do **colesterol**.
- Ligam-se principalmente a **receptores intracelulares** situados no citosol e no núcleo.
- Circulam no sangue **ligados a uma proteína**.
- São moléculas **apolares**.
- Os hormônios esteroides **não são armazenados na célula endócrina que os produz**.
- Os hormônios esteroides **podem ser administrados por via oral** e são rapidamente absorvidos no trato gastrointestinal.

A testosterona, o estrógeno e a progesterona são **esteroides sexuais** e são produzidos pelas gônadas. Os corticosteroides são produzidos pelo córtex da glândula suprarrenal e englobam duas classes principais: os **glicocorticoides**, que estimulam a produção de glicose, e os **mineralocorticoides**, que atuam sobre os rins, regulando o equilíbrio da água e dos sais.

Existem três moléculas de sinalização celular que são estrutural e funcionalmente distintas dos esteroides, mas que atuam nas células-alvo, ligando-se a receptores intracelulares depois de entrar na célula por difusão através da membrana plasmática. Elas são o **hormônio tireoidiano** (produzido na glândula tireoide para regular o desenvolvimento e o metabolismo), a **vitamina D_3** (que regula o metabolismo do cálcio e o crescimento ósseo) e os **retinoides** (sintetizados a partir da vitamina A para regular o desenvolvimento).

Os receptores de esteroides são membros da **superfamília dos receptores de esteroides**. Eles atuam como fatores de transcrição por meio de seus domínios de ligação ao DNA, que têm as funções de ativar ou reprimir a transcrição. Os hormônios esteroides e as moléculas relacionadas conseguem, dessa forma, regular a expressão de um gene.

Na **síndrome da insensibilidade aos andrógenos** (também conhecida como **síndrome da feminização testicular** [**Tfm**]), ocorre mutação no gene que expressa o **receptor da testosterona** de tal forma que o receptor não consegue se ligar ao hormônio e, como consequência, as células não respondem ao hormônio. Embora seja geneticamente do sexo masculino, o indivíduo desenvolve as características sexuais secundárias do sexo feminino. Discutimos a síndrome da insensibilidade aos andrógenos

no Capítulo 21, Transporte e Maturação dos Espermatozoides.

Óxido nítrico

O **óxido nítrico** é uma molécula sinalizadora. É um gás simples sintetizado a partir do aminoácido **arginina** pela ação da enzima **óxido nítrico sintase**. Age nos sistemas nervoso, imunológico e circulatório como molécula de sinalização parácrina. Como os hormônios esteroides, o óxido nítrico pode se difundir através da membrana plasmática de suas células-alvo, mas, diferentemente dos esteroides, não se liga a um receptor intracelular para regular a transcrição. Em vez disso, **o óxido nítrico regula a atividade de enzimas-alvo intracelulares**.

O óxido nítrico apresenta as seguintes características importantes:

1. É uma molécula instável com meia-vida limitada (segundos).
2. Tem efeitos locais.
3. Uma função bem conhecida da sinalização realizada pelo óxido nítrico é a **dilatação dos vasos sanguíneos**. Por exemplo, a liberação do neurotransmissor acetilcolina pelas terminações das células nervosas na parede muscular dos vasos sanguíneos estimula a liberação de óxido nítrico pelas células endoteliais.

O óxido nítrico aumenta a atividade do segundo mensageiro (monofosfato de guanosina cíclico — GMPc; ver adiante nesta seção) das células musculares lisas, causando o relaxamento das células musculares e a dilatação dos vasos sanguíneos. **A nitroglicerina, um agente farmacológico utilizado no tratamento das cardiopatias, é convertida em óxido nítrico, que aumenta o fluxo sanguíneo cardíaco ao dilatar os vasos sanguíneos coronarianos**.

As moléculas de sinalização celular ligam-se a receptores situados na superfície celular

Grande variedade de moléculas sinalizadoras liga-se a receptores situados na superfície celular. Conhecem-se vários grupos:

1. **Peptídios** (Quadro 3-C): esse grupo inclui os **hormônios peptídicos** (insulina, glucagon e hormônios secretados pela hipófise), **neuropeptídios**, secretados por neurônios (**encefalinas** e **endorfinas**, que reduzem as respostas do sistema nervoso central à dor), e **fatores de crescimento**, que controlam o crescimento e a diferenciação celular (**fator de crescimento neural** [NGF]; **fator de crescimento epidérmico** [EGF]; **fator de crescimento derivado das plaquetas** [PDGF]; e

citocinas).

Quadro 3-C Hormônios peptídicos

- São sintetizados como **moléculas precursoras** (pró-hormônios).
- São armazenados em **vesículas secretoras delimitadas por membrana**.
- São geralmente **solúveis em água** (polares).
- Circulam no sangue como **moléculas não ligadas**.
- Os hormônios peptídios **não podem ser administrados por via oral**.
- Geralmente se ligam a **receptores da superfície celular**.

O NGF é um membro de uma família de peptídios denominados **neurotrofinas**, que regulam o desenvolvimento e a viabilidade dos neurônios. O EGF estimula a proliferação celular e é essencial durante o desenvolvimento embrionário e no adulto. O PDGF é armazenado nas plaquetas sanguíneas e liberado durante a coagulação.

2. **Neurotransmissores**: essas moléculas de sinalização celular são liberadas por neurônios e agem em receptores da superfície celular presentes em neurônios ou em outros tipos de célula-alvo (como as células musculares). Esse grupo inclui a **acetilcolina**, a **dopamina**, a **epinefrina** (adrenalina), a **serotonina**, a **histamina**, o **glutamato** e o **ácido γ-aminobutírico** (GABA). A liberação de neurotransmissores pelos neurônios é desencadeada por um **potencial de ação**. Os neurotransmissores liberados difundem-se através da **fenda sináptica** e ligam-se a receptores da superfície das células-alvo.

 Existem diferenças que distinguem o **mecanismo de ação dos neurotransmissores**. Por exemplo, **a acetilcolina é um canal iônico dependente de ligante**. Ela induz uma alteração na conformação dos canais iônicos para controlar o fluxo de íons através da membrana plasmática das células-alvo.

 Como veremos mais adiante, os receptores dos neurotransmissores podem estar associados às proteínas G, uma classe de moléculas sinalizadoras que vinculam os receptores da superfície celular às respostas intracelulares.

 Alguns neurotransmissores têm **função dupla**. Por exemplo, a epinefrina (produzida na medula suprarrenal) pode agir como neurotransmissor e como hormônio induzindo a degradação do glicogênio nas células musculares.

3. **Eicosanoides e leucotrienos**: são moléculas sinalizadoras que contêm lipídios. **Ao contrário dos esteroides, essas moléculas se ligam a receptores da superfície celular** (Quadro 3-D).

Quadro 3-D Eicosanoides

1. **Derivam de ácidos graxos poli-insaturados** com 18, 20 e 22 carbonos.

2. O **ácido araquidônico** é o principal precursor.

3. Esse grupo inclui as **prostaglandinas**, os **leucotrienos**, os **tromboxanos** e a **prostaciclina**.

4. Têm ações primárias **autócrina** e **parácrina**.

5. A **síntese dos eicosanoides é regulada por hormônios**.

6. Geralmente se ligam a **receptores da superfície celular**.

As **prostaglandinas**, a **prostaciclina**, os **tromboxanos** e os **leucotrienos** são membros desse grupo de moléculas. Eles estimulam a agregação das plaquetas do sangue, as respostas inflamatórias e a contração da musculatura lisa.

Os eicosanoides são sintetizados a partir do **ácido araquidônico**. Durante a síntese das prostaglandinas, o ácido araquidônico é convertido em **prostaglandina H_2** pela enzima **prostaglandina sintase**. Essa enzima é inibida pela **aspirina** e por **fármacos anti-inflamatórios**. **A inibição da prostaglandina sintase pela aspirina reduz a dor, a inflamação, a agregação plaquetária e a coagulação do sangue** (prevenção de derrames).

Vias de sinalização intracelular por meio de receptores da superfície celular

Quando uma molécula de sinalização celular se liga a um receptor específico, ativa uma série de **alvos intracelulares localizados a jusante do receptor na via de sinalização**. Já foram identificadas várias moléculas associadas aos receptores:

1. **Receptores acoplados a proteínas G** (proteínas que se ligam ao nucleotídeo guanina): membros da grande família de **proteínas G** (mais de 1.000 proteínas) estão presentes no folheto interno da membrana plasmática (Fig. 3-4).

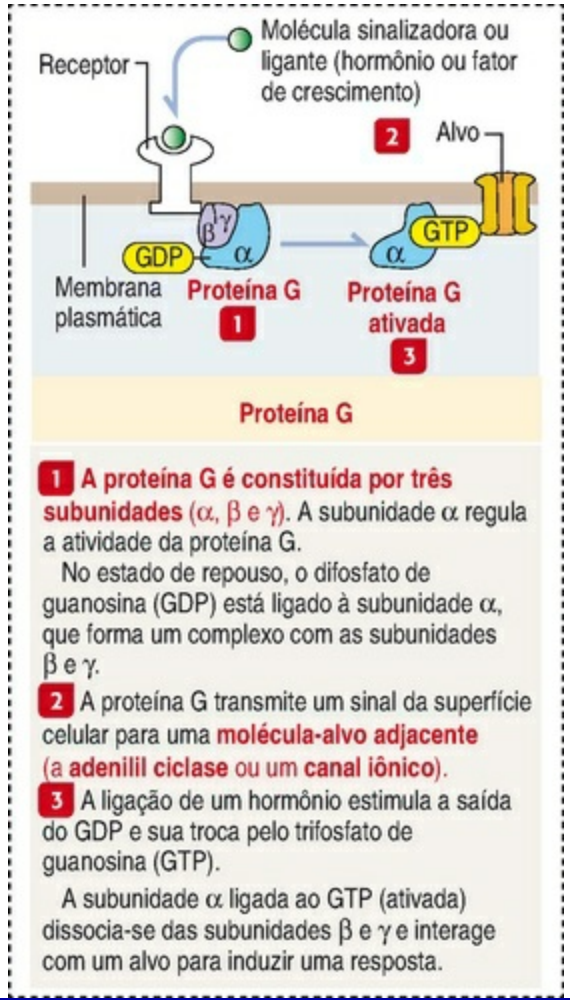


Figura 3-4 Receptores acoplados a proteínas G

Quando uma molécula sinalizadora ou um **ligante de receptor** se liga à porção extracelular de um receptor da superfície celular, o domínio citosólico desse receptor sofre uma mudança conformacional que possibilita a ligação do receptor a uma proteína G. Esse contato ativa a proteína G, que, em seguida, dissocia-se do receptor e desencadeia um sinal intracelular para uma enzima ou um canal iônico. Retornaremos à proteína G quando discutirmos a via do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc).

2. **Tirosina quinases como proteínas receptoras** (Fig. 3-5): esses receptores de superfície são enzimas que fosforilam os resíduos **tirosina** das proteínas-substrato. **Os fatores EGF, NGF e PDGF, a insulina e vários outros fatores de crescimento têm receptores com atividade de tirosina quinase**. Embora o receptor da insulina e de outros fatores de crescimento sejam compostos por um par de cadeias polipeptídicas, a maioria dos receptores com atividade de tirosina quinase é constituída de um único polipeptídio.

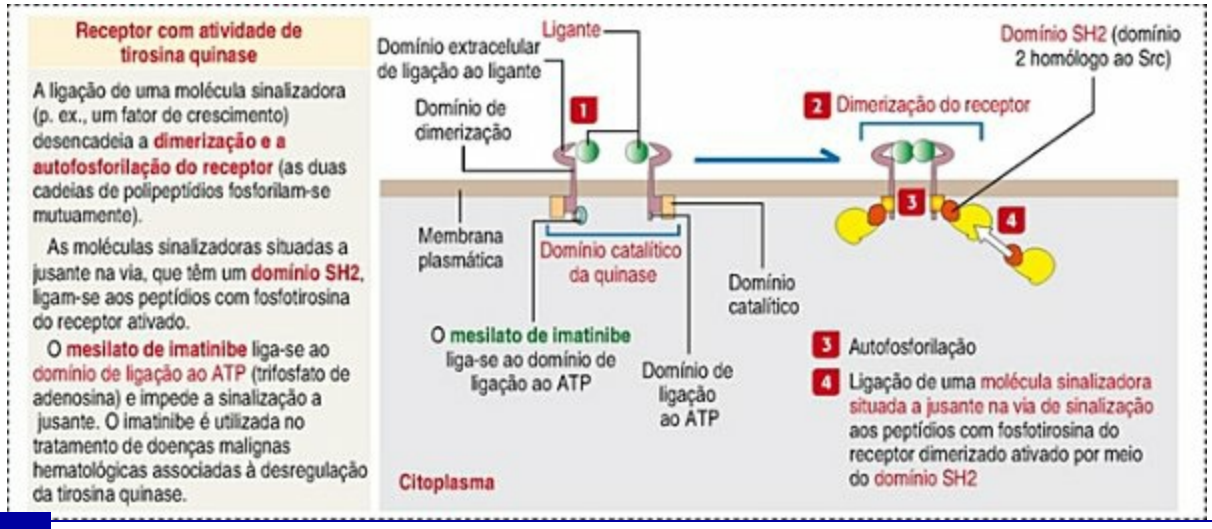


Figura 3-5 Tirosina quinases

A fixação de um ligante (um fator de crescimento) ao domínio extracelular desses receptores induz a **dimerização do receptor,** que então **se autofosforila** (as duas cadeias de polipeptídios fosforilam-se mutuamente). A autofosforilação dos receptores determina a ligação do domínio tirosinaquinase a moléculas sinalizadoras situadas a jusante na via de sinalização. Essas moléculas sinalizadoras se ligam aos resíduos fosfotirosina por meio dos chamados **domínios SH2** (*Src homology 2*; domínio 2 homólogo ao Src). O ***Src*** (de **sarcoma**) é um gene encontrado no vírus do sarcoma de Rous, produtor de tumores; esse gene codifica uma proteína que age como uma proteína tirosina quinase.

3. **Receptores de citocinas**: essa família de receptores estimula as **proteínas tirosina quinases intracelulares**, que **não são componentes intrínsecos do receptor**. Um ligante (um fator de crescimento) induz a dimerização e a fosforilação cruzada das tirosina quinases associadas. As quinases ativadas fosforilam os receptores, fornecendo assim sítios de ligação para as moléculas sinalizadoras que contêm o domínio SH2 e estão situadas a jusante na via.

 As tirosina quinases associadas a receptores de citocinas pertencem a duas famílias: à **família *Src*** e à **família Janus quinase** (**JAK**).

4. **Receptores ligados a outras enzimas** (**proteínas tirosina fosfatases** e **proteínas serina e treonina quinases**): alguns receptores associam-se a proteínas tirosina fosfatases para remover os grupamentos fosfato dos resíduos fosfotirosina. Portanto, **eles regulam o efeito das proteínas tirosina quinases ao interromper os sinais iniciados pela fosforilação da tirosina**.

Os membros da família do **fator de crescimento transformador** β (**TGF-**β) são proteínas quinases que fosforilam os resíduos serina e treonina (em vez do resíduo tirosina). O TGF-β inibe a proliferação de suas células-alvo. Como ocorre com os receptores com atividade de tirosina quinase e com os receptores de citocinas, a fixação

do ligante ao receptor do TGF-β induz a dimerização do receptor, e o domínio citosólico serina ou treonina quinase realiza a fosforilação cruzada das cadeias polipeptídicas do receptor.

Significado clínico: tirosina quinases, alvos de agentes terapêuticos

Existem duas classes principais de tirosina quinases: (1) as **tirosina quinases receptoras**, que são proteínas transmembranares com um domínio extracelular de ligação ao ligante e um domínio quinase intracelular catalítico (Fig. 3-5) e (2) as **tirosina quinases não receptoras**, encontradas no citosol, no núcleo e no lado interno da membrana plasmática.

A subfamília das quinases receptoras transmembranares pertence à família do PDGF, que inclui o *c-kit*. A subfamília das tirosina quinases não receptoras compreende a **família Src**, o **sarcoma das aves de Fujinami/sarcoma felino** (Fps/Fes) e a subfamília **relacionada ao Fes** (Fer).

Na ausência de um ligante, as tirosina quinases receptoras ficam na forma não fosforilada e monomérica. A tirosina quinase não receptora é mantida em estado inativo por proteínas inibidoras celulares. A ativação ocorre quando os inibidores são dissociados ou pelo recrutamento de receptores transmembranares que desencadeiam a autofosforilação. A atividade da tirosina quinase termina quando as tirosina fosfatases hidrolisam as tirosil fosfatases e pela indução de moléculas inibidoras.

A atividade das tirosina quinases das células cancerosas pode ser interrompida por uma proteína que detecta a autofosforilação não regulada na ausência de um ligante, pela interrupção da autorregulação da tirosina quinase ou pela superexpressão do receptor com atividade de tirosina quinase e/ou de seu ligante. A ativação anormal das tirosina quinases pode estimular a proliferação das células malignas e a resistência dessas células aos fármacos antineoplásicos.

A atividade das tirosina quinases pode ser inibida pelo **mesilato de imatinibe**, uma molécula que se liga ao domínio de ligação ao trifosfato de adenosina (ATP) do domínio catalítico tirosina-quinase. O imatinibe pode induzir a remissão hematológica em pacientes com leucemia mieloide crônica e em pacientes com tumores causados pela ativação do receptor do PDGF, um receptor com atividade de tirosina quinase (leucemia mielomonocítica crônica) e do receptor *c-kit* (mastocitose sistêmica e leucemias de mastócitos). O imatinibe foi utilizado com sucesso no tratamento de tumores gastrintestinais sólidos.

Principais vias de sinalização celular intracelular

Depois da fixação do ligante, a maioria dos receptores da superfície celular estimula

enzimas-alvo intracelulares p**ara transmitir e a amplificar um sinal**. Um sinal amplificado pode ser propagado até o núcleo para regular a expressão de um gene em resposta a um estímulo externo à célula.

As principais vias de sinalização intracelular compreendem as vias do AMPc e do GMPc, a via da fosfolipase C−Ca^{2+}, a via do fator de transcrição **NF-κB** (fator nuclear envolvido na transcrição do gene das cadeias leves κ de linfócitos B), a via Ca^{2+}-calmodulina, a via **MAP** (proteína ativada por mitógeno) quinase e a via **JAK-STAT** (transdutoras de sinais e ativadoras da transcrição).

A via do AMPc

A via de sinalização intracelular mediada pelo **AMPc** foi descoberta em 1958 por Earl Sutherland enquanto ele estudava a ação da **epinefrina**, um hormônio que decompõe o glicogênio em glicose antes da contração muscular.

Quando a epinefrina se liga a seu receptor, ocorre aumento na concentração intracelular de AMPc. O AMPc é formado a partir do trifosfato de adenosina (ATP) pela ação da enzima **adenilil ciclase** e é degradado a monofosfato de adenosina (AMP) pela enzima **AMPc fosfodiesterase**. Esse mecanismo levou ao conceito de um **primeiro mensageiro** (epinefrina) que medeia um efeito da sinalização celular por meio de um **segundo mensageiro**, o AMPc. O receptor da epinefrina está ligado à adenilil ciclase pela proteína G, que estimula a atividade da ciclase depois da ligação da epinefrina.

Os efeitos sinalizadores intracelulares do AMPc (Fig. 3-6) são mediados pela enzima **proteína quinase dependente de AMPc** (ou **proteína quinase A**). **Na forma inativa, essa proteína é um tetrâmero composto de duas subunidades reguladoras** (às quais o AMPc se liga) **e duas subunidades catalíticas**. A ligação do AMPc a essa proteína resulta na **separação das subunidades catalíticas**. As subunidades catalíticas livres podem fosforilar **resíduos serina** das proteínas-alvo.

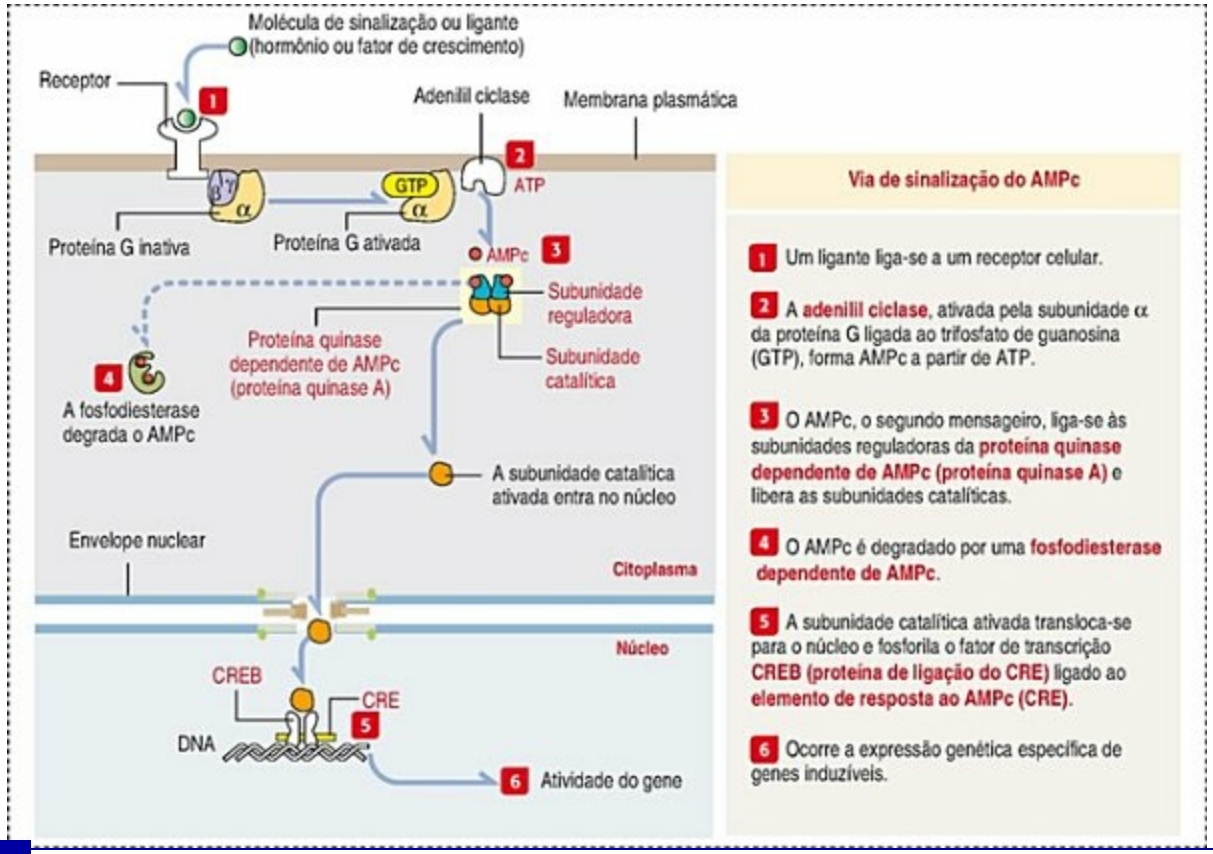


Figura 3-6 Via do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc)

Na regulação do metabolismo do glicogênio que ocorre na dependência da epinefrina a proteína quinase A fosforila duas enzimas:

1. A **fosforilase quinase**, que por sua vez fosforila a glicogênio fosforilase para degradar o glicogênio em glicose-1-fosfato.
2. A **glicogênio sintase**, que está envolvida na síntese do glicogênio. A fosforilação da glicogênio sintase impede a síntese do glicogênio.

Note que a elevação do AMPc resulta em dois eventos distintos: a degradação do glicogênio e, ao mesmo tempo, o bloqueio da síntese de mais glicogênio. Note também que a ligação da epinefrina a um único receptor desencadeia um mecanismo de amplificação do sinal durante a sinalização intracelular e que esse mecanismo é mediado por muitas moléculas de AMPc. A amplificação do sinal pelo AMPc é aumentada ainda mais pela fosforilação de muitas moléculas de fosforilase quinase e de glicogênio sintase pelas subunidades catalíticas dissociadas da proteína quinase A. É importante perceber que a fosforilação das proteínas pode ser rapidamente revertida pelas **proteínas fosfatases** presentes no citosol e também na membrana como proteínas transmembranares. Essas proteínas fosfatases podem interromper as respostas iniciadas pela ativação das quinases ao remover os resíduos fosforilados.

O AMPc também tem um efeito sobre a transcrição de genes-alvo específicos que contêm uma sequência reguladora denominada **elemento de resposta ao AMPc** (**CRE**,

cAMP response element). As subunidades catalíticas da proteína quinase A entram no núcleo depois de se dissociarem das subunidades reguladoras. Dentro do núcleo, as subunidades catalíticas fosforilam um fator de transcrição denominado **proteína de ligação ao CRE** (**CREB**, *CRE-binding protein*), que ativa os genes induzíveis pelo AMPc.

Por fim, os efeitos do AMPc podem ser diretos, ou seja, independentes da fosforilação de proteínas. Um exemplo é a regulação direta dos **canais iônicos do epitélio olfatório**. Os **receptores olfatórios** dos neurônios sensitivos do nariz estão ligados à proteína G, que estimula a adenilil ciclase a aumentar a quantidade de AMPc intracelular.

O AMPc não estimula a proteína quinase A dos neurônios sensitivos, mas age diretamente abrindo os canais de Na^+ da membrana plasmática para iniciar a despolarização da membrana e os impulsos nervosos.

A via do GMPc

O GMPc também é um segundo mensageiro. É produzido a partir do trifosfato de guanosina (GTP) pela ação da guanilato ciclase e é degradado a GMP pela ação de uma fosfodiesterase. As guanilato ciclases são ativadas pelo óxido nítrico e por moléculas sinalizadoras peptídicas.

O papel mais bem caracterizado do GMPc ocorre nos bastonetes da retina, onde ele converte os sinais luminosos em impulsos nervosos. No Capítulo 9, Órgãos Sensoriais: Visão e Audição, na seção sobre o olho, há uma descrição detalhada desse processo de sinalização celular.

A via da fosfolipase C – Ca^{2+}

Outro segundo mensageiro envolvido na sinalização intracelular deriva do fosfolipídio **fosfatidilinositol 4,5-bifosfato** (PIP_2) presente no folheto interno da membrana plasmática (Fig. 3-7).

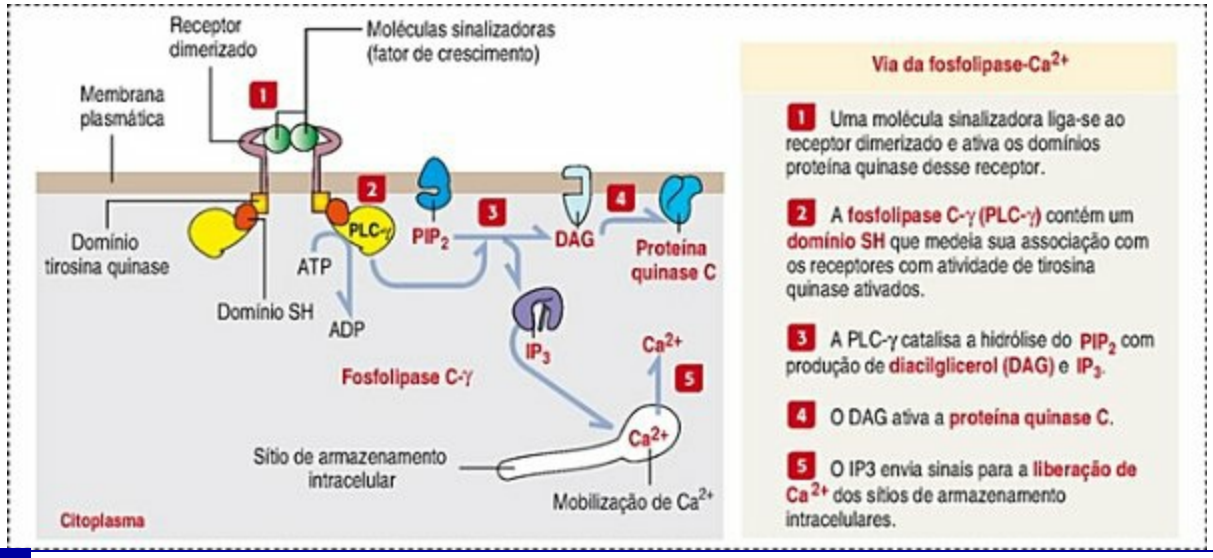


Figura 3-7 Via da fosfolipase – proteína quinase C – Ca^{2+}

A hidrólise do PIP_2 pela enzima **fosfolipase C** (**PLC**) — estimulada por vários hormônios e fatores de crescimento — produz dois segundos mensageiros: o **diacilglicerol** (**DAG**) e o **inositol 1,4,5-trifosfato** (IP_3).

Esses dois mensageiros estimulam duas cascatas da via de sinalização a jusante: a **proteína quinase C** e a **mobilização do Ca^{2+}**.

Existem duas formas de PLC: a **PLC-β** e a **PLC-γ**. A PLC-β é ativada pela proteína G. A PLC-γ contém domínios SH2 que possibilitam a associação com os receptores com atividade de proteína tirosina quinase. A fosforilação das tirosinas aumenta a atividade da PLC-γ, que por sua vez estimula a degradação do PIP_2.

O diacilglicerol, derivado da hidrólise do PIP_2, ativa membros da família da **proteína quinase C** (**proteínas serina e treonina quinases**).

Os **ésteres de forbol** são agentes promotores de crescimento tumoral que, como o diacilglicerol, agem estimulando as atividades da proteína quinase C. A proteína quinase C ativa outros alvos intracelulares como as proteínas quinases da **via da MAP quinase** para produzir a fosforilação de fatores de transcrição que levam a alterações na expressão de genes e à proliferação celular.

A via do fator de transcrição NF-κB

O **NF-κB** é um fator de transcrição envolvido nas respostas imunes de várias células e é estimulado pela proteína quinase C (Fig. 3-8).

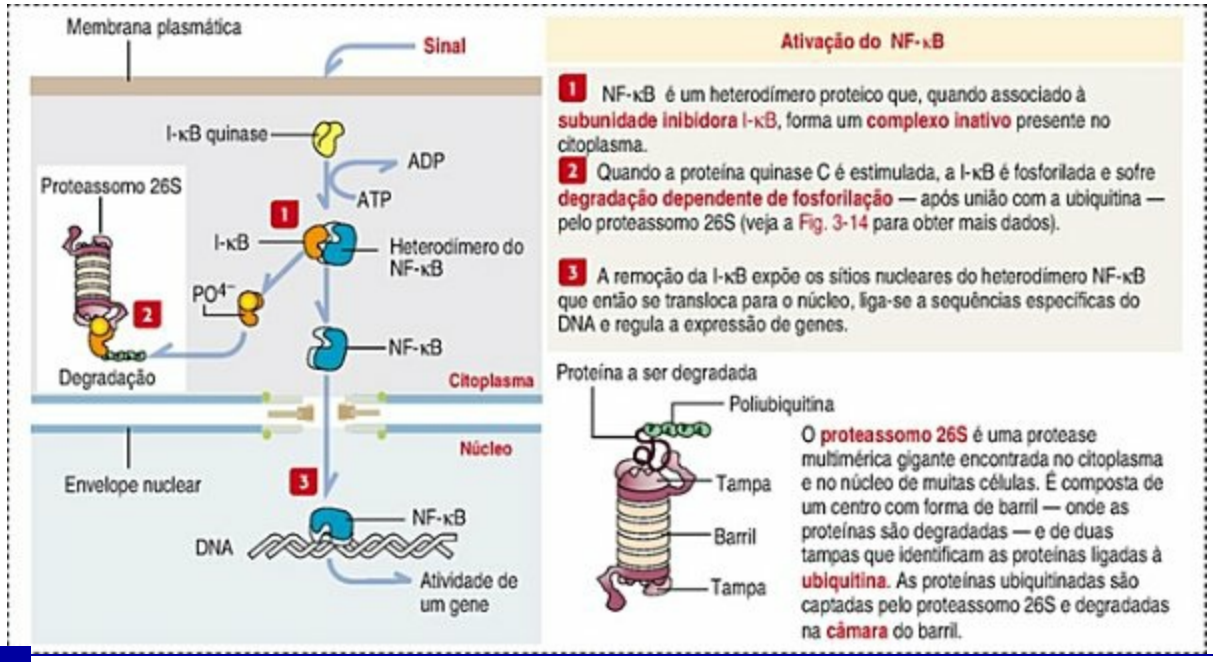


Figura 3-8 Via do fator de transcrição NF-κB

No **estado inativo**, o heterodímero proteico NF-κB está ligado à **subunidade inibidora** I-κB, e o complexo é retido no citoplasma. A fosforilação da I-κB — desencadeada pela I-κB quinase — leva à destruição da I-κB pelo proteassomo 26S e à liberação do NF-κB. O heterodímero NF-κB livre transloca-se para o núcleo, onde ativa a transcrição de genes em resposta à sinalização imunológica e inflamatória.

A via Ca^{2+}-calmodulina

Embora o segundo mensageiro diacilglicerol permaneça associado à membrana plasmática, o outro segundo mensageiro, o IP_3, derivado do PIP_2, é liberado no citosol, onde ativa bombas de íons e libera Ca^{2+} livre dos sítios de armazenamento intracelular. Altas concentrações citosólicas de Ca^{2+} (de um nível basal de 0,1 μM até uma concentração aumentada de 1,0 μM após a liberação citosólica) ativam várias proteínas quinases e fosfatases dependentes de Ca^{2+}.

A **calmodulina** é uma proteína dependente de Ca^{2+} que é ativada quando a concentração de Ca^{2+} aumenta para 0,5 μM. Os complexos Ca^{2+}-calmodulina ligam-se a várias proteínas-alvo citosólicas para regular as respostas celulares. Note que **o Ca^{2+} é um segundo mensageiro importante** e que sua concentração intracelular pode ser aumentada não apenas pela sua liberação dos sítios de armazenamento intracelulares, mas também pelo aumento da entrada na célula de Ca^{2+} proveniente do espaço extracelular.

A via da MAP quinase

Essa via envolve proteínas quinases conservadas sob o ponto de vista da evolução (das leveduras aos humanos) que desempenham papéis no crescimento e na diferenciação celulares. As **MAP quinases** são proteínas serina e treonina quinases ativadas por fatores de crescimento e por outras moléculas sinalizadoras (Fig. 3-9).

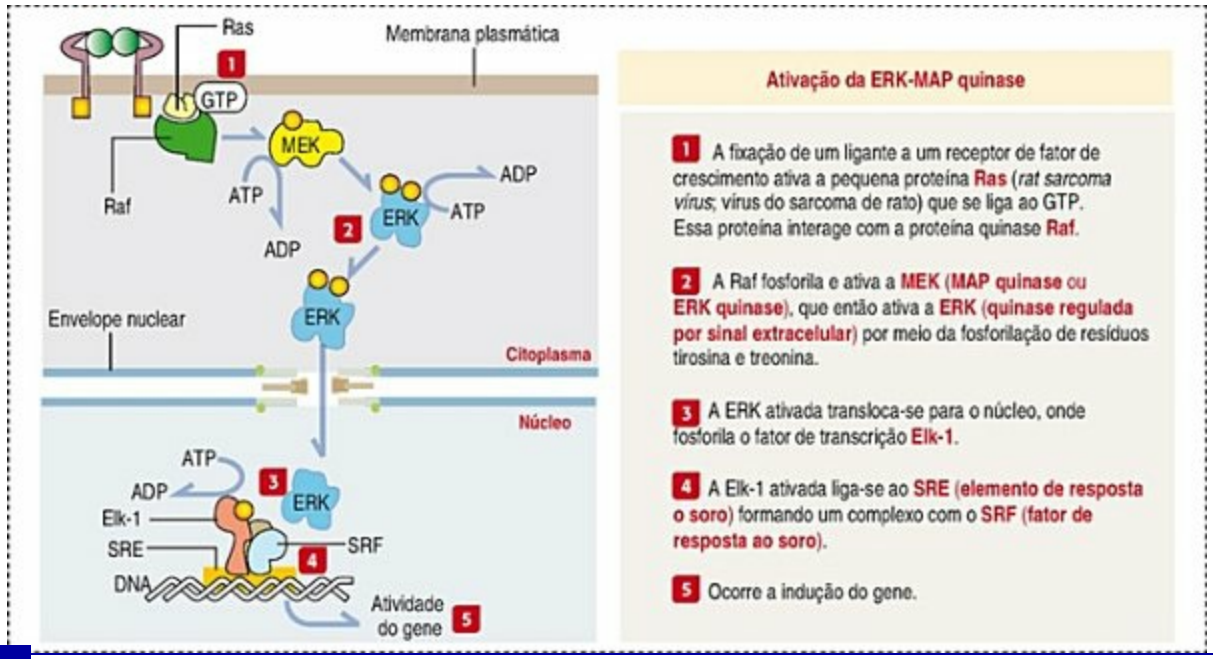


Figura 3-9 Via da ERK-MAP quinase

A família **ERK** (*extracellular signal-regulated kinase*; quinase regulada por sinal extracelular) representa uma forma bem caracterizada de MAP quinase. Os membros dessa família agem **por meio de receptores com atividade de tirosina quinase ou de receptores associados à proteína G**. Tanto a via do AMPc quanto as vias dependentes de Ca^{2+} podem estimular ou inibir a via da ERK em tipos diferentes de células.

A ativação da ERK é mediada por duas proteínas quinases: a **Raf**, uma proteína serina ou treonina quinase, que, por sua vez, ativa uma segunda quinase denominada **MEK** (*MAP kinase or ERK kinase*; MAP quinase ou ERK quinase). A estimulação de um receptor de fator de crescimento leva à ativação da proteína **Ras** (*rat sarcoma virus*; vírus do sarcoma do rato) ligada ao GTP, que interage com a Raf. A Raf fosforila e ativa a MEK, que então ativa a ERK por meio da fosforilação dos resíduos serina e treonina. A ERK então fosforila proteínas-alvo citosólicas e nucleares.

No núcleo, a ERK ativada fosforila os fatores de transcrição **Elk-1** (*E-26-like protein 1*; proteína 1 semelhante à E-26) e o **fator de resposta ao soro** (**SRF**), que identificam a sequência reguladora denominada **elemento de resposta ao soro** (**SRE**).

Além da ERK, as células dos mamíferos contêm duas outras MAP quinases denominadas **MAP quinase JNK** e **MAP quinase p38**. As citocinas e a irradiação ultravioleta estimulam a ativação da MAP quinase JNK e da MAP quinase p38 mediada por pequenas proteínas que se ligam ao GTP e que são diferentes da Ras. Essas quinases não são ativadas pela MEK, mas por uma quinase dupla distinta chamada de **MKK** (*MAP*

kinase kinase; MAP quinase quinase).

Um elemento-chave da via da ERK são as **proteínas Ras**, um grupo de proteínas oncogênicas de vírus tumorígenos que causam sarcomas em ratos. Mutações no gene Ras foram vinculadas ao câncer humano. **As proteínas Ras são proteínas que se ligam ao nucleotídeo guanina e que têm propriedades funcionais similares às das subunidades α das proteínas G** (são ativadas pelo **GTP** e inativadas pelo difosfato de guanosina [**GDP**]).

Diferentemente da proteína G, as proteínas Ras não se associam às subunidades βγ. A proteína Ras é ativada por **fatores de troca de nucleotídeos guanina** que facilitam a liberação do GDP em troca do GTP. A atividade do complexo Ras-GTP é interrompida pela hidrólise do GTP, que é estimulada por **proteínas ativadoras da GTPase**.

Nos cânceres humanos, a mutação dos genes *Ras* resulta em uma falha na degradação do GTP e, como consequência, a proteína Ras mutada permanece continuamente na forma ligada ao GTP, ou seja, ativa.

A via JAK-STAT

A via da MAP quinase, que foi discutida anteriormente, liga a superfície celular à sinalização nuclear por meio de uma cascata de proteínas quinases que leva à fosforilação de fatores de transcrição.

A **via da JAK-STAT** estabelece uma conexão estreita entre as proteínas tirosina quinases e os fatores de transcrição ao afetar diretamente os fatores de transcrição (Fig. 3-10).

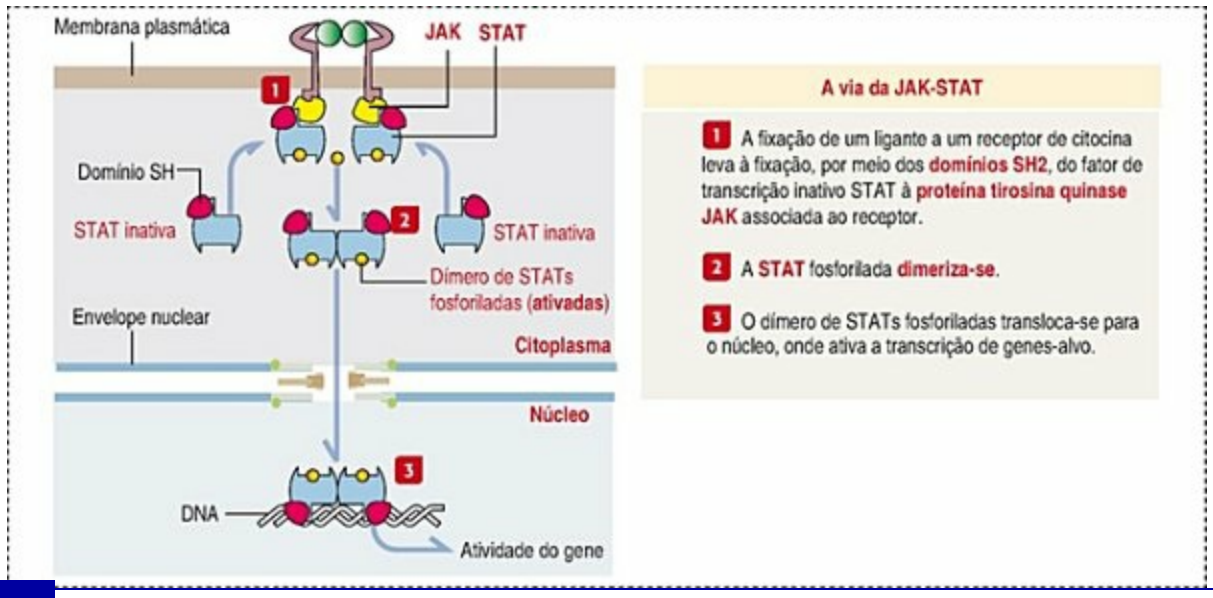


Figura 3-10 A via do dímero STAT fosforilado pela JAK

As **proteínas STAT** (***signal transducers and activators of transcription***; transdutoras de sinais e ativadoras da transcrição) são fatores de transcrição com um

domínio SH2 e estão presentes no **citoplasma** em estado inativo. A estimulação de um receptor pela fixação de um ligante recruta proteínas STAT, que, por meio de seu domínio SH2, ligam-se à porção citoplasmática da **proteína tirosina quinase JAK** associada ao receptor, tornando-se assim fosforiladas. Em seguida, as proteínas STAT fosforiladas dimerizam-se e translocam-se para o núcleo, onde ativam a transcrição de genes-alvo.

Genes de fatores de transcrição: *SOX9*

Proteínas codificadas por genes que podem ligar (ativar) ou desligar (reprimir) outros genes são denominadas fatores de transcrição. Muitos fatores de transcrição têm domínios de ligação ao DNA comuns e também podem ativar ou reprimir um único gene-alvo, bem como outros genes (efeito em cascata). Portanto, as mutações que afetam genes que codificam fatores de transcrição têm **efeitos pleiotrópicos** (do grego *pleion*, mais; *trope*, voltar-se para).

Entre os exemplos de genes de fatores de transcrição estão os genes que contêm *homeobox*, os genes que contêm HMG-*box* (HMG, grupo de alta mobilidade) e a família *T-box*.

O domínio HMG das proteínas Sox é capaz de curvar o DNA para facilitar a interação dos amplificadores (*enhancers*) com uma região promotora distante pertencente a um gene-alvo. Vários genes *SOX* agem em diferentes vias do desenvolvimento. Por exemplo, a proteína Sox9 é expressa nas cristas genitais de ambos os sexos, mas é regulada positivamente (*up-regulated*) no sexo masculino e regulada negativamente (*down-regulated*) no sexo feminino antes da diferenciação gonadal. A proteína Sox9 também regula a condrogênese e a expressão do colágeno de tipo II (Cap. 4, Tecido Conjuntivo). As mutações do gene *SOX9* causam defeitos no esqueleto (displasia campomélica) e inversão de sexo (mulheres XY).

Células-tronco: uma população de células multipotente

As células do corpo exibem uma capacidade de divisão e de crescimento bastante variável. Algumas células (p. ex., células nervosas e eritrócitos) atingem um estado maduro, diferenciado, e geralmente não se dividem mais. Tais células são chamadas de **células pós-mitóticas**. Outras células, denominadas **células-tronco**, dividem-se continuamente durante toda a vida (p. ex., as células epiteliais que revestem o intestino e as células-tronco que dão origem a vários tipos de células sanguíneas). Muitas outras células ocupam uma posição intermediária entre esses dois extremos e permanecem quiescentes a maior parte do tempo, mas podem ser estimuladas a se dividir por meio de sinais apropriados. As células hepáticas são um exemplo. Se o fígado for lesado, a

divisão celular poderá ser acionada para compensar as células perdidas.

As células-tronco têm três propriedades: **autorrenovação**, **proliferação** e **diferenciação**. Essas propriedades dependem de seu microambiente específico, denominado **nicho das células-tronco**, que fornece os fatores necessários para seu desenvolvimento.

As células-tronco têm o potencial de gerar continuamente grande número de células maduras durante toda a vida. Quando as células-tronco se dividem por mitose, parte da progênie diferencia-se em um tipo específico de célula. Outra parte permanece como células-tronco (Fig. 3-11). O epitélio intestinal, a epiderme da pele, o sistema hematopoético e as células espermatogênicas do epitélio seminífero compartilham essa propriedade. Discutiremos com detalhes a importância das células-tronco em cada um desses tecidos nos capítulos apropriados.

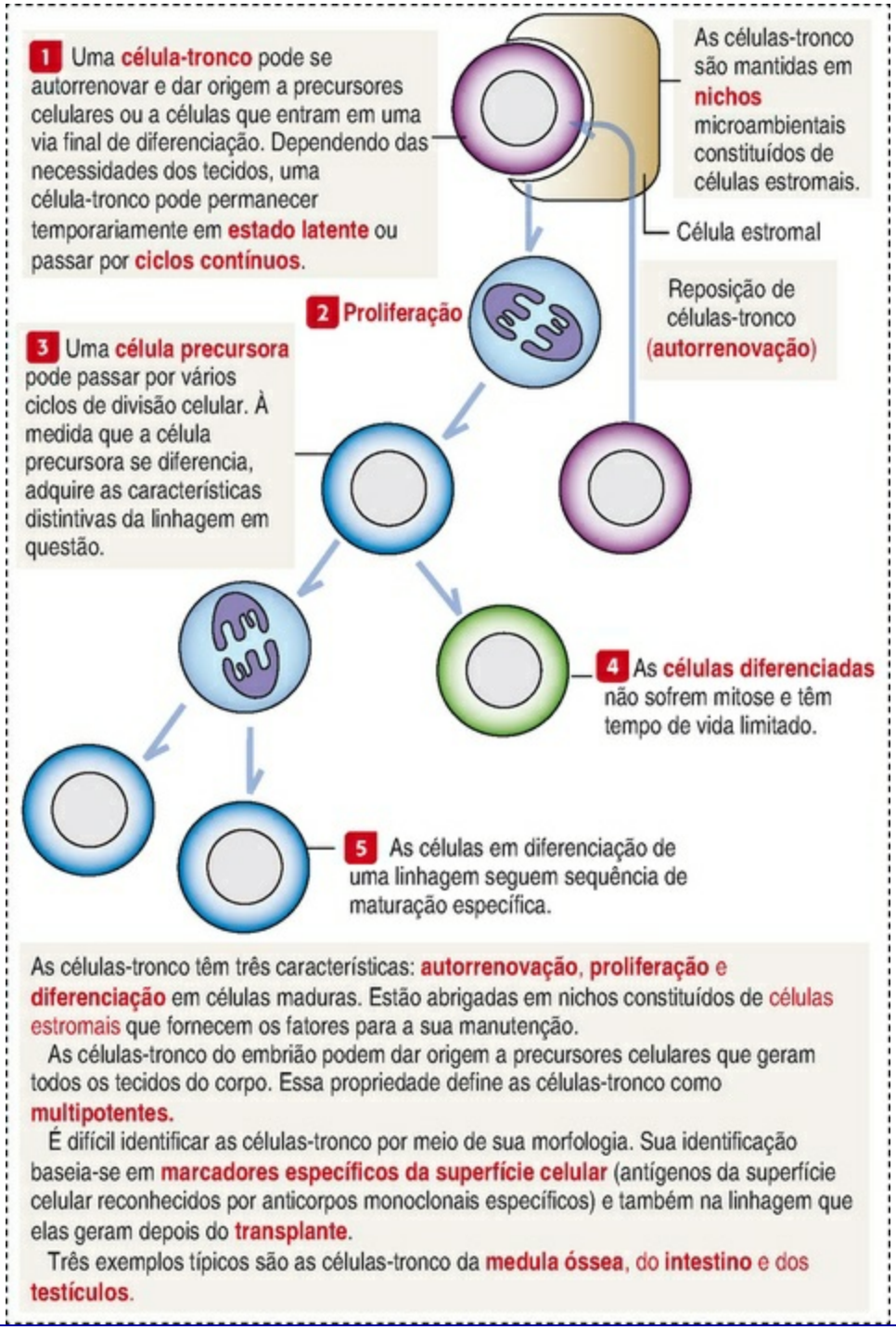


Figura 3-11 Propriedades das células-tronco

Outros tecidos, como o fígado, o músculo e o sistema nervoso, são capazes de regenerar células maduras após estresse ou lesão. Por exemplo, já foi demonstrado que as células-tronco da medula óssea conseguem produzir tecido muscular, bem como tecido hematopoético, em um sistema hospedeiro adequado (Cap. 7, Tecido Muscular). Células-tronco do sistema nervoso central cultivadas são capazes de realizar hematopoese em camundongos irradiados e transplantados.

Lembre-se de que as células-tronco embrionárias, que formam o **embrioblasto**, ou seja, a **massa interna de células** do embrião em estágio inicial (blastocisto), dão origem a todos os tecidos e órgãos, exceto à placenta. As células-tronco embrionárias são uma fonte experimental de tecidos em diferenciação úteis sob o ponto de vista médico,

como ilhotas pancreáticas para o tratamento do diabetes, pele para o tratamento de queimaduras e ferimentos, cartilagem em regeneração para o tratamento da artrite e células endoteliais para o reparo de vasos sanguíneos afetados pela arteriosclerose. Mas há uma complicação possível: as células-tronco embrionárias injetadas em camundongos adultos desenvolvem um tumor embrionário denominado **teratoma**.

Proliferação celular *in vitro*, envelhecimento e telomerase

As técnicas de cultura de células têm sido uma ferramenta poderosa para analisar os fatores que regulam o crescimento celular e para comparar as propriedades das células normais e cancerosas.

Muitas células crescem em cultura de tecidos, mas algumas crescem mais facilmente que outras. O meio de cultura contém **sais**, **aminoácidos**, **vitaminas** e uma fonte de energia, como a **glicose**. Além disso, a maioria das células necessita de vários **hormônios** ou **fatores de crescimento** para uma cultura prolongada e para a divisão celular. Esses fatores geralmente são fornecidos por meio da adição de **soro** ao meio de cultura.

Para alguns tipos de células, os componentes fornecidos pelo soro foram identificados, e essas células podem ser cultivadas em **um meio sem soro suplementado com hormônios e fatores de crescimento**. Alguns desses fatores são hormônios, como a insulina. Vários fatores de crescimento já foram identificados, por exemplo, o EGF, o fator de crescimento dos fibroblastos (FGF) e o PDGF.

Quando células normais são colocadas em um meio de cultura com nutrientes e fatores de crescimento adequados, elas crescem até cobrir o fundo da placa de cultura formando uma monocamada. Quando isso ocorre, cessam as divisões celulares, e esse fenômeno é chamado de **inibição do crescimento dependente da densidade**. As células tornam-se quiescentes, mas podem ser estimuladas a entrar no ciclo celular e dividir-se novamente adicionando-se uma dose de fator de crescimento ou realizando-se o recultivo em densidade celular mais baixa.

Células colhidas de um tecido e cultivadas podem ser mantidas em crescimento e em divisão realizando-se o recultivo regular em densidade mais baixa quando elas se tornam confluentes. Contudo, depois de aproximadamente 50 divisões celulares, essas células começam a parar de se dividir e as culturas tornam-se **senescentes**. O número de divisões depois do qual esse fenômeno ocorre depende da idade do indivíduo doador das células iniciais. Assim, as células provenientes de um embrião se manterão em crescimento por tempo maior que as células colhidas de um adulto.

Em nossa discussão sobre a mitose (Fig. 1-53 no Cap. 1, Epitélio), chamamos a atenção para o papel da **telomerase**, uma enzima que mantém as extremidades dos cromossomos, ou **telômeros**.

Nas células normais, a atividade deficiente da telomerase limita o número de divisões mitóticas e força a célula a se tornar **senescente**, estado caracterizado pela capacidade limitada de divisão celular. **O encurtamento dos telômeros e o tempo de vida limitado de uma célula são considerados mecanismos potentes de supressão tumoral**. A maioria dos tumores humanos expressa a **transcriptase reversa da telomerase humana** (**hTERT**). A expressão ectópica da hTERT em células primárias humanas confere a elas um crescimento infinito em cultura. Atualmente, inibidores da telomerase estão sendo empregados no tratamento de pacientes com câncer.

Ocasionalmente, células que normalmente parariam de crescer sofrem mudança e se tornam **imortais**. Tais células dão origem a uma **linhagem celular**. As linhagens celulares são muito úteis no campo experimental e ainda exibem a maioria das características fenotípicas e de crescimento das células originais.

Outra alteração conhecida como **transformação** está associada à possibilidade de **crescimento maligno**. As células transformadas não apresentam mais controle normal do crescimento e exibem muitas alterações, como **crescimento independente de ancoragem**. As células normais só conseguem crescer quando ancoradas a um substrato sólido.

Células em cultura podem ser transformadas por **carcinógenos químicos** ou mesmo por **infecções causadas por determinados vírus** (vírus causadores de tumor). Esses vírus também produzem tumores em certos animais hospedeiros, mas em espécies diferentes eles podem causar apenas infecções comuns. Células cancerosas colhidas de tumores e cultivadas também exibem as características da transformação. Discutiremos, no final deste capítulo, o papel dos retrovírus na carcinogênese.

Apoptose ou morte celular programada

A morte celular ocorre por necrose ou apoptose. Sob condições fisiológicas normais, células privadas de fatores de sobrevivência, lesadas ou senescentes cometem suicídio por meio de um programa de morte celular ordenadamente regulado e denominado **apoptose** (do grego *apo*, separar; *ptosis*, queda).

A apoptose (Fig. 3-12) é diferente da **necrose**. A necrose é um processo não fisiológico que ocorre após lesão aguda (p. ex., um derrame isquêmico). As células necrosadas sofrem lise e liberam o conteúdo citoplasmático e nuclear para o ambiente, desencadeando assim uma reação inflamatória.

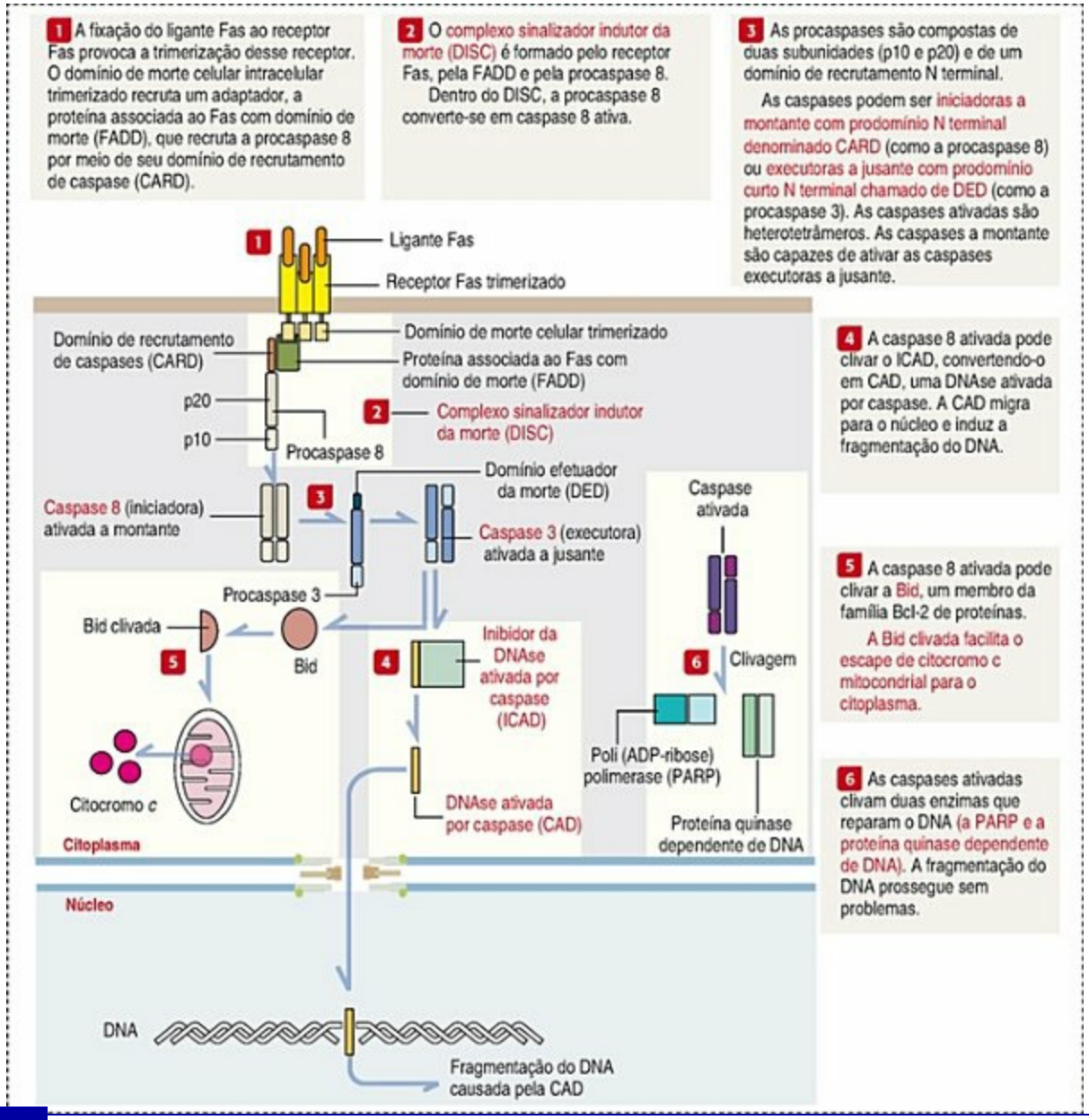


Figura 3-12 Morte celular programada ou apoptose

As células que sofrem apoptose perdem a adesão intercelular, fragmentam a cromatina e decompõem-se em pequenas vesículas denominadas **corpos apoptóticos**. Esses corpos são fagocitados por macrófagos, e não há inflamação.

A morte celular por apoptose é observada durante o desenvolvimento fetal. Por exemplo, a formação dos dedos das mãos e dos pés do feto requer a eliminação por apoptose do tecido situado entre os dedos. Durante o desenvolvimento fetal do sistema nervoso central, é necessária quantidade excessiva de neurônios, eliminada posteriormente por apoptose, para o estabelecimento de conexões ou sinapses apropriadas entre eles (Cap. 8, Tecido Nervoso). Os granulócitos maduros do sangue periférico têm uma expectativa de vida de 1 a 2 dias antes de sofrer apoptose. A seleção clonal das células T no timo (para eliminar linfócitos autorreativos e impedir assim doenças autoimunes; Cap. 10, Sistema Linfático-Imunológico) e as respostas imunes celulares envolvem a apoptose.

O que aprendemos com um nematoide sobre a apoptose

Os mecanismos genéticos e moleculares da apoptose foram revelados por estudos realizados com o nematoide *Caenorhabditis elegans*, do qual 131 células são eliminadas de modo preciso e 959 permanecem vivas. Nesse verme, são necessários quatro genes para a execução do programa de morte celular ordenada: *ced-3* (*cell death defective-3*; morte celular anormal-3), *ced-4*, *egl-1* (*egg laying defective-1;* defeito na postura de ovos-1) e *ced-9*. Os produtos dos primeiros três genes medeiam a morte celular, e o gene *ced-9* é um inibidor da apoptose.

As proteínas codificadas por esses quatro genes do verme são encontradas nos vertebrados. A proteína ced-3 é homóloga às **caspases**, a ced-4 corresponde ao **Apaf-1** (***apoptotic protease activating factor-1***; fator de ativação das proteases da apoptose-1), a ced-9 corresponde à proteína **Bcl-2** (*B-cell leukemia-2*; leucemia de células B, de tipo 2) e a egl-1 é homóloga às proteínas da família Bcl-2 que têm apenas o domínio BH3 (*Bcl-2 homology region 3*).

Sinais externos desencadeiam a apoptose: receptor Fas/ligante Fas

Sinais externos e internos determinam a apoptose celular. Os sinais externos ligam-se a receptores da superfície celular (p. ex., o fator de necrose tumoral α e o ligante Fas). Os sinais internos (p. ex., a liberação de citocromo *c* por mitocôndrias) podem desencadear a morte celular.

O **receptor Fas** (também conhecido como APO-1 ou CD95) é uma proteína da membrana celular que pertence à **família dos receptores do fator de necrose tumoral** (**TNF**). O receptor Fas tem um domínio intracelular associado à morte celular. O **ligante Fas** liga-se ao receptor Fas e provoca a sua **trimerização**. O ligante Fas dá início à morte celular programada ao se ligar ao **receptor Fas** e desencadear uma cascata de sinalização celular que consiste na ativação sequencial de **procaspases** em **caspases** ativas. O domínio de morte celular agora trimerizado recruta a procaspase 8 por meio da proteína adaptadora **FADD** (***Fas-associated protein with death domain***; proteína associada ao Fas com domínio de morte) e forma um complexo chamado de **DISC** (***death-inducing signaling complex***; complexo sinalizador indutor da morte). Esse complexo é formado pelo receptor Fas, pela FADD e pela procaspase 8.

A procaspase 8 autoativada no DISC converte-se em caspase 8 ativa, e essa caspase pode fazer duas coisas:

1. Pode converter a procaspase 3 em caspase 3 ativa, que é capaz de clivar várias proteínas celulares, inclusive o **ICAD** (***inhibitor of CAD*;** inibidor da CAD), dando origem à CAD. A **CAD** (***caspase-activated DNAse***; DNAse ativada por caspase) é

liberada do ICAD e transloca-se para o núcleo celular, onde degrada o DNA cromossômico.

2. A caspase 8 pode clivar a proteína **Bid**, um membro pró-apoptótico da família Bcl-2. A Bid clivada transloca-se para as mitocôndrias, onde libera citocromo *c* no citoplasma.

Como discutiremos no Capítulo 10, Sistema Linfático-Imunológico, uma célula T citotóxica destrói uma célula-alvo (p. ex., uma célula infectada por um vírus) ligando-se primeiramente à célula-alvo e, em seguida, liberando o ligante Fas. O ligante Fas fixa-se ao receptor Fas situado na superfície da célula-alvo e desencadeia a cascata da morte celular.

Caspases: as iniciadoras e executoras da morte celular

As **caspases** (***cysteine aspartic acid-specific proteases***; proteases cisteína-ácido aspártico específicas) existem na forma de precursores inativos (procaspases), que são ativados para produzir direta ou indiretamente alterações morfológicas nas células durante a apoptose.

As **procaspases** são constituídas de duas subunidades (**p10** e **p20**) e de um domínio de recrutamento N terminal (Fig. 3-12). As caspases ativadas são heterotetrâmeros compostos por duas subunidades p10 e duas subunidades p20 provenientes de duas procaspases.

As caspases podem ser **iniciadoras a montante** e **executoras a jusante**. As iniciadoras a montante são ativadas pelo sinal de morte celular (p. ex., o ligante Fas ou o TNF-α). As caspases que são iniciadoras a montante ativam as caspases situadas a jusante, que medeiam diretamente a destruição da célula.

O término do processo de morte celular ocorre quando as caspases executoras ativam a maquinaria de degradação do DNA. As caspases clivam duas enzimas que reparam o DNA, a **PARP** (***poly-ADP-ribose polymerase***; poli (ADP-ribose) polimerase) e a **proteína quinase dependente de DNA** (*DNA protein kinase*), e ocorre a fragmentação irrestrita da cromatina.

Como podemos perceber, o evento-chave da morte celular mediada por caspases é o controle da ativação das **caspases iniciadoras.**

As procaspases a montante (iniciadoras) compreendem as procaspases 8, 9 e 10, que têm um prodomínio **longo** N terminal denominado **CARD** (***caspase-recruiting domain***; domínio de recrutamento de caspases). As procaspases a jusante (executoras) englobam as procaspases 3, 6 e 7, que têm um prodomínio **curto** N terminal chamado de **DED** (***death-effector domain***; domínio efetuador da morte).

A ativação das caspases ocorre quando uma molécula reguladora específica de

caspases (p. ex., a FADD) se liga ao domínio CARD/DED. Contudo, a ativação das caspases pode ficar fora de controle e destruir a célula. Para impedir esse evento descontrolado, existem inibidores da apoptose que interagem com moduladores da morte celular, impedindo assim a ativação descontrolada das caspases.

A Bcl-2 controla a liberação do citocromo *c* mitocondrial por meio da Bax

O **citocromo *c*** é um componente da cadeia transportadora de elétrons das mitocôndrias que está envolvido na produção de ATP e é também um desencadeador da cascata das caspases.

A via da morte celular pode ser ativada quando o citocromo *c* é liberado das mitocôndrias para o citoplasma. Como o citocromo *c* sai das mitocôndrias? Para responder a essa pergunta, precisamos considerar algumas das características dos membros da **família Bcl-2.**

Os membros da família Bcl-2 podem exibir atividade **pró-apoptótica** ou **antiapoptótica**. **As proteínas Bcl-2 e Bcl-xL têm atividade antiapoptótica**. **As proteínas Bax, Bak, Bid e Bad são pró-apoptóticas**. A Bcl-2 está associada à membrana mitocondrial externa de células viáveis e impede que a Bax faça buracos nessa membrana, o que causa o escape de citocromo *c*. Como podemos ver, é o equilíbrio entre a Bax pró-apoptótica e a Bcl-2 antiapoptótica que controla a liberação de citocromo *c*.

No citoplasma e na presença de ATP, de **proteínas solúveis da membrana interna** (**SIMPs**; *soluble internal membrane proteins*) e de procaspase 9, o citocromo *c* que escapou das mitocôndrias se liga ao Apaf-1 para formar um complexo denominado **apoptossomo**.

O apoptossomo determina a ativação da **caspase 9**, uma iniciadora a montante da apoptose (Fig. 3-13). A caspase 9 ativa a caspase 3 e a caspase 7, o que causa a morte celular.

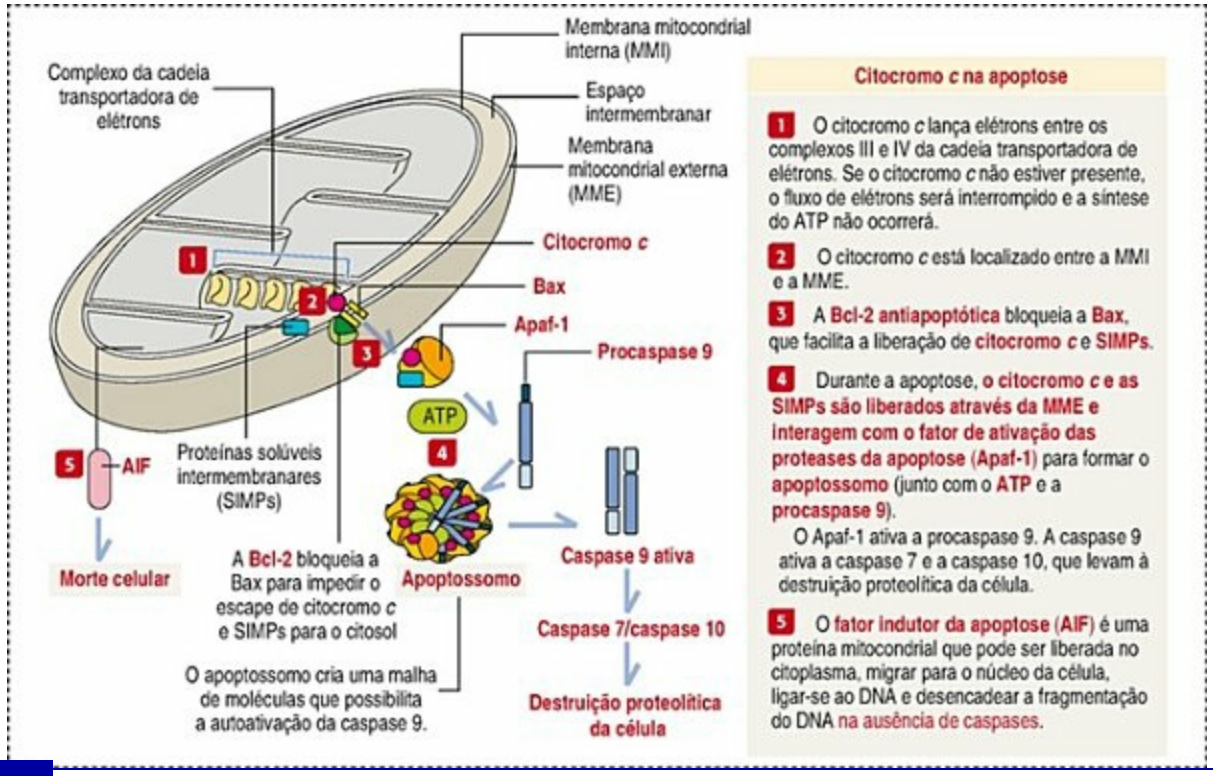


Figura 3-13 Papel das mitocôndrias na apoptose

A partir dessa discussão, podemos deduzir que ativadores externos, como o ligante Fas e o TNF-α, e a liberação interna de citocromo *c* são dois desencadeadores-chave da apoptose. Contudo, o **AIF** (***apoptosis-inducing factor***; fator indutor da apoptose) é uma proteína do espaço intermembranar mitocondrial que pode ser liberada no citoplasma, migrar para o núcleo, ligar-se ao DNA e desencadear a destruição celular sem a participação das caspases.

Significado clínico: a apoptose no sistema imune

Mutações nos genes *receptor Fas*, *ligante Fas* ou *caspase 10* podem causar a **síndrome linfoproliferativa autoimune** (**SLPA**). A SLPA é caracterizada pelo acúmulo de linfócitos maduros nos linfonodos e no baço, o que causa **linfadenopatia** (aumento de tamanho dos linfonodos) e **esplenomegalia** (aumento de tamanho do baço), e pela existência de clones de linfócitos autorreativos que produzem distúrbios autoimunes, como a **anemia hemolítica** (causada pela destruição de eritrócitos) e a **trombocitopenia** (redução do número de plaquetas).

Significado clínico: doenças neurodegenerativas

As doenças neurológicas são exemplos do mecanismo da morte celular. Por exemplo, um **acidente vascular cerebral isquêmico** pode causar uma **doença neurológica aguda** na qual se observam necrose e ativação da caspase 1. A morte celular por necrose ocorre no centro do infarto, onde o dano é grave. A apoptose pode ser observada na periferia

do infarto, onde o dano não é grave por causa da circulação sanguínea colateral. O tratamento farmacológico com inibidores das caspases pode reduzir a lesão tecidual e produzir melhoria neurológica.

A ativação das caspases está associada à progressão fatal de **doenças neurodegenerativas crônicas**. Como exemplo temos a **esclerose lateral amiotrófica** (**ELA**) e a **doença de Huntington**.

A ELA consiste na perda progressiva de neurônios motores do cérebro, do tronco encefálico e da medula espinhal. Foi identificada uma mutação no gene que codifica a enzima **superóxido dismutase 1** (***SOD1***) em pacientes com ELA familiar. Caspase 1 e caspase 3 ativadas foram encontradas em amostras da medula espinhal de pacientes com ELA. Ocorre a morte de neurônios motores e axônios, e observam-se astrócitos e micróglia reativos. Voltaremos à ELA no Capítulo 9, Tecido Nervoso.

A **doença de Huntington** é uma doença neurodegenerativa com herança autossômica dominante caracterizada por um distúrbio de movimento (**coreia de Huntington**). É causada por mutação na proteína **huntingtina**. Fragmentos da proteína huntingtina acumulam-se e agregam-se no núcleo dos neurônios, e a transcrição do gene *caspase 1* está regulada positivamente (*upregulated*). A caspase 1 ativa a caspase 3 e ambas as caspases clivam a forma alélica de tipo selvagem da huntingtina, que fica depletada. À medida que a doença progride, a proteína Bid é ativada e libera citocromo *c* das mitocôndrias. Formam-se apoptossomos, e a ativação de mais caspases leva à morte de neurônios.

Três mecanismos celulares importantes estão envolvidos na proteólise

Além da **via das procaspases-caspases** ativada pelo ligante Fas (Fig. 3-12), a degradação intracelular de proteínas residuais ou com enovelamento anormal (**proteólise**) pode ocorrer pela **via clássica dos endossomos-lisossomos** (Fig. 2-19), pela via da apoptose (Fig. 3-12) e pela **via ubiquitina-proteassomo** (Fig. 3-14). Já vimos que o mecanismo dos endossomos-lisossomos opera dentro de um compartimento ácido delimitado por membrana. Por outro lado, a via das procaspases-caspases e a via ubiquitina-proteassomo realizam a proteólise no citosol.

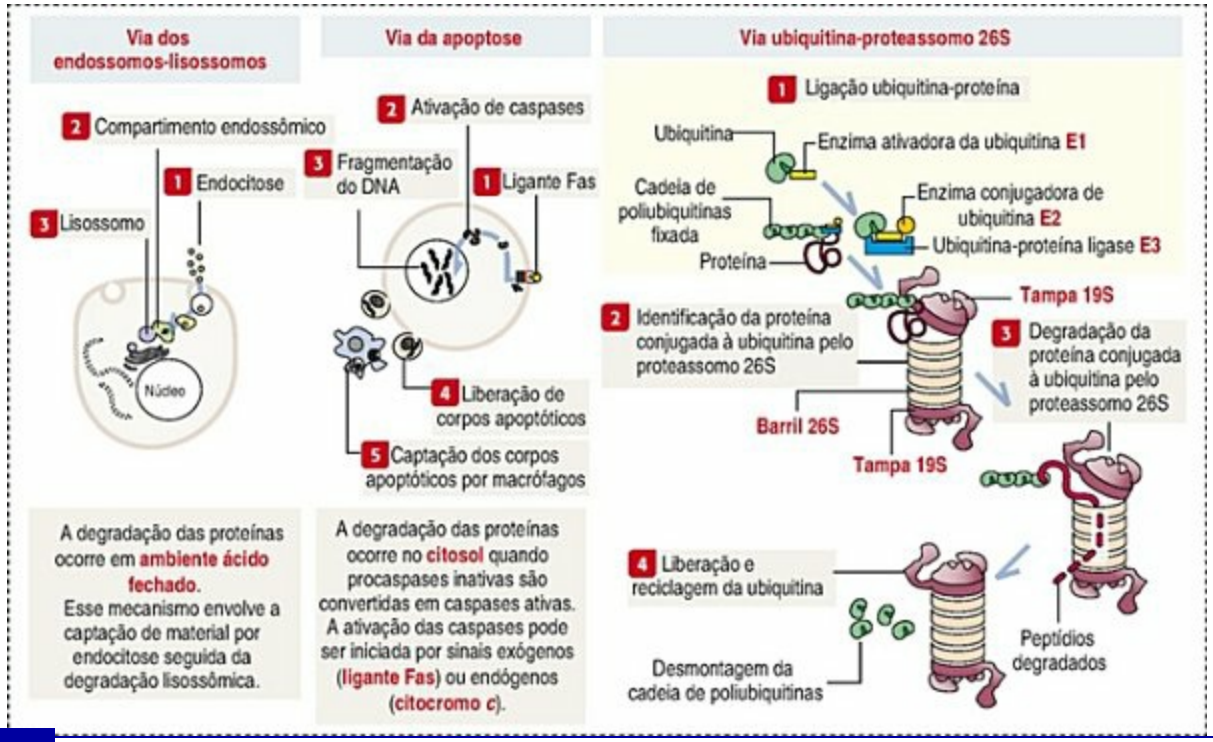


Figura 3-14 Os três mecanismos proteolíticos

A via ubiquitina-proteassomo 26S envolve quatro etapas controladas sucessivas:

1. Fixação de uma cadeia de moléculas de ubiquitina a uma proteína-substrato por meio de uma cascata de enzimas. Em primeiro lugar, a **E1**, a enzima ativadora da ubiquitina, ativa a ubiquitina na presença de ATP para formar uma ligação tioéster. A **E2**, a enzima conjugadora da ubiquitina, usa a ligação tioéster para conjugar a ubiquitina ativada à proteína-alvo. A E2 transfere a ubiquitina ativada para um resíduo lisina do substrato com a ajuda da **E3**, uma ubiquitina-proteína ligase específica. Esse processo é repetido várias vezes até gerar uma longa cadeia de poliubiquitinas fixada à proteína-substrato destinada à degradação no **proteassomo 26S**.
2. Identificação da proteína conjugada à ubiquitina pelo proteassomo 26S. Uma subunidade proteica (denominada S5a) da "tampa" 19S do proteassomo age como um receptor para a cadeia de poliubiquitinas.
3. Degradação da proteína conjugada à ubiquitina em oligopeptídios no barril 26S, a câmara proteolítica interna do proteassomo, na presença de ATP.
4. Liberação e reciclagem da ubiquitina.

O proteassomo 26S é uma protease multimérica gigante (~2.000 kDa) presente no núcleo e no citoplasma. Estruturalmente, o proteassomo 26S é constituído de um centro com forma de barril fechado de ambos os lados por duas estruturas que identificam as proteínas ubiquitinadas. A degradação da proteína ocorre dentro da câmara do centro com forma de barril. As proteínas degradadas pelo proteassomo 26S compreendem

moléculas envolvidas no controle do ciclo celular (ciclinas), fatores de transcrição e o processamento de antígenos envolvidos na ativação de respostas inflamatórias e imunes.

Proto-oncogenes e oncogenes

Os genes que causam câncer são denominados **oncogenes** (do grego *onkos*, massa; *genos*, nascimento). A maioria dos oncogenes origina-se de **proto-oncogenes** (do grego *protos*, primeiro). Os proto-oncogenes (**Quadro 3-E**) tomam parte nos **quatro mecanismos reguladores básicos do crescimento celular** ao expressarem **fatores de crescimento**, **receptores de fatores de crescimento**, **moléculas transdutoras de sinais** e **fatores de transcrição nucleares**.

Quadro 3-E Proto-oncogenes e oncogenes

Um **proto-oncogene** é um gene normal que codifica uma proteína reguladora do ciclo celular, da diferenciação celular ou de uma via de sinalização celular. As proteínas proto-oncogênicas imitam fatores de crescimento, receptores de hormônios, proteínas G, enzimas intracelulares e fatores de transcrição.

Um **oncogene** é um **proto-oncogene mutado** que codifica uma **oncoproteína** capaz de interromper o ciclo celular normal e causar câncer.

Os proto-oncogenes e os oncogenes são designados por um nome com **três letras em itálico**. Um oncogene presente em um vírus tem o prefixo **v**. Um proto-oncogene presente em uma célula tem o prefixo **c**.

Uma proteína codificada por um proto-oncogene ou oncogene tem a mesma designação de três letras como o proto-oncogene ou o oncogene; contudo, as letras não são grafadas em itálico e a primeira letra é grafada com letra maiúscula.

Os **antioncogenes** também são chamados de **genes supressores de tumor**. A perda da atividade do produto de um gene supressor de tumor resulta na ativação constitutiva do crescimento celular.

Um oncogene surge como resultado da mutação de um proto-oncogene. Os oncogenes expressam constantemente produtos ativos que levam ao crescimento e à diferenciação celulares descontrolados. Uma célula é dita **transformada** quando seu crescimento passa de controlado a descontrolado.

Apesar de a maioria dos vírus de animais destruir as células que infecta, vários tipos de vírus são capazes de causar uma infecção de longa duração, durante a qual a célula não é eliminada. Essa interação estável vírus-hospedeiro perpetua a informação viral na célula, geralmente por meio de inserção direta no DNA celular.

Os primeiros oncogenes a serem identificados surgiram do estudo dos **retrovírus**. Todos os animais vertebrados, inclusive o homem, herdam genes relacionados aos genes retrovirais e os transmitem aos seus descendentes. Estes são chamados de **provírus endógenos**, ao passo que aqueles que infectam uma célula são denominados **provírus exógenos**.

Vírus cancerígenos isolados de todos os tipos de animais vertebrados induzem uma grande variedade de tumores e pertencem a vários tipos de vírus: **vírus tumorígenos que contêm RNA**, denominados **retrovírus**, e **vírus tumorígenos que contêm DNA**, que incluem os **poliomavírus**, os **papilomavírus**, os **adenovírus** e os **herpesvírus**.

Os retrovírus que contêm RNA têm ciclo celular distinto. Nos estágios iniciais da infecção, a enzima viral **transcriptase reversa** gera uma molécula de **DNA** a partir do **RNA viral**. Assim que é sintetizada, a molécula de DNA viral é transportada para o núcleo e inserida aleatoriamente como **provírus** em qualquer um dos sítios disponíveis do DNA cromossômico do hospedeiro. Os provírus contêm sinais para a regulação de seus próprios genes virais, mas tais sinais podem ser transmitidos para o proto-oncogene, forçando-o a produzir quantidades maiores que o normal de RNA e de proteína.

Os retrovírus e os poliomavírus têm recebido grande parte da atenção porque transportam um ou dois genes com propriedades específicas indutoras de câncer: os chamados **oncogenes virais**. Como os genes celulares, os retrovírus e os poliomavírus estão sujeitos a mutações. Um grupo de tais mutantes do **vírus do sarcoma de Rous** (**RSV**; espécie de origem: galinha) provou ser útil para a determinação do papel do gene **viral v-*src***. Nas células normais, as sequências semelhantes ao *src* constituem um gene **celular** denominado **c-*src***, um **proto-oncogene**.

O ***src* viral** deriva diretamente do ***src* celular**. Um precursor do RSV parece ter adquirido uma cópia do c-*src* durante a infecção de uma célula de galinha. **O c-src é inofensivo, mas seu parente próximo, o v-src, produz tumores e transformação das células após infecção pelo RSV**. Um fibroblasto de galinha produz cerca de 50 vezes mais RNA src e proteína que um fibroblasto não infectado que contém apenas o gene c-*src*. O gene c-*src* adquiriu grande importância quando se descobriu que muitos outros retrovírus transportam oncogenes, com frequência diferentes do v-*src*. Cada um desses genes também deriva de um precursor celular normal.

A classificação dos genes como proto-oncogenes baseia-se na compreensão de que as formas mutantes desses genes participam do desenvolvimento do câncer (**Quadro 3-F**). Contudo, os proto-oncogenes exercem funções bioquímicas diferentes no controle do crescimento e do desenvolvimento normais. Eles também podem sofrer uma variedade de mutações que os convertem em genes dominantes capazes de induzir cânceres na ausência de vírus.

Quadro 3-F Proto-oncogenes e proteínas supressoras de tumores nos cânceres humanos

Leucemia mieloide crônica: o proto-oncogene **c-*abl*** translocado do cromossomo 9 para o cromossomo 22 (denominado cromossomo Philadelphia) codifica uma proteína de fusão com atividade tirosina quinase ativa constitutiva.

Linfoma de Burkitt: o proto-oncogene **c-*myc*** é translocado do cromossomo 8 para o cromossomo 14. Essa translocação coloca o c-*myc* sob o controle de um *locus* ativo de imunoglobulinas (gene das cadeias pesadas das imunoglobulinas, Cm) e afastado de seus elementos reguladores normais. O linfoma de Burkitt é endêmico em algumas partes da África e afeta principalmente crianças e adultos jovens. Geralmente afeta a maxila ou a mandíbula. Esse tumor responde à quimioterapia.

p53: A inativação dessa **proteína supressora de tumor**, um fator de transcrição expresso em resposta à lesão do DNA (Fig. 1-54), está associada a 50% a 60% dos cânceres humanos. A p53 inativa possibilita a progressão de células com DNA danificado pelo ciclo celular.

As células infectadas pelo RSV produzem uma proteína de 60 kDa que foi identificada como o produto que o **gene v-*src*** usa para transformar as células. Tal proteína foi designada **p60$^{v\text{-}src}$**. Ela pode funcionar como **proteína quinase** e, dentro de uma célula viva, muitas proteínas podem ser fosforiladas pela atividade da **Src quinase**. O alvo da fosforilação são os resíduos **tirosina**.

A transformação celular provocada pelo oncogene v-*src* causa aumento de 10 vezes na fosfotirosina celular total das proteínas-alvo da célula que estão restritas ao lado interno da **membrana celular**. Muitas outras proteínas codificadas por proto-oncogenes ou envolvidas no controle do crescimento celular como a proteína Src, tais como as proteínas quinases, são com frequência específicas para a tirosina.

Conceitos essenciais | Sinalização Celular

- A sinalização celular é o mecanismo por meio do qual as células respondem a **sinais químicos**. As moléculas sinalizadoras são secretadas por células ou expressas na superfície celular. Quando uma molécula sinalizadora se liga a seu receptor, dá início a reações intracelulares que regulam a proliferação celular, a diferenciação celular, os movimentos celulares, o metabolismo celular e o comportamento celular.
- Existem vários mecanismos de sinalização celular. (1) A **sinalização endócrina** envolve um hormônio secretado por uma célula endócrina e transportado pela circulação sanguínea para agir em um alvo distante. (2) A **sinalização parácrina** é mediada por moléculas que agem **localmente** regulando o funcionamento de uma **célula vizinha**. (3) A **sinalização autócrina** consiste em células que respondem a moléculas sinalizadoras **produzidas por elas mesmas**. (4) A **sinalização por meio de neurotransmissores** é uma forma específica de sinalização parácrina que envolve neurônios e moléculas neurotransmissoras liberadas em uma sinapse. (5) A **sinalização neuroendócrina** consiste em uma célula neuroendócrina que libera um hormônio na corrente sanguínea em resposta a estímulo liberado de uma terminação axônica.
- Os hormônios podem ser **hormônios proteicos** (p. ex., insulina, neuropeptídios secretados por neurônios e fatores de crescimento) ou **hormônios esteroides** (p. ex., testosterona derivada do colesterol, estrógeno, progesterona e corticosteroides). Os hormônios proteicos ligam-se a receptores da superfície celular. Os hormônios esteroides ligam-se a receptores citosólicos e nucleares. As moléculas de sinalização não esteroides, como o hormônio da tireoide, a vitamina D3 e os retinoides (vitamina A), ligam-se a receptores intracelulares.

 Existem várias moléculas sinalizadoras específicas. (1) A **epinefrina** pode ser um neurotransmissor e também

um hormônio liberado na corrente sanguínea. (2) Os **eicosanoides** e os **leucotrienos** (derivados do ácido araquidônico) são moléculas sinalizadoras que contêm lipídios e que se ligam a receptores da superfície celular.

- O **óxido nítrico** é uma molécula sinalizadora com meia-vida muito curta (segundos). O óxido nítrico é sintetizado a partir da **arginina** pela enzima **óxido nítrico sintase**. O óxido nítrico é capaz de se difundir através da membrana plasmática, mas não se liga a um receptor. Sua principal função é a regulação da atividade de enzimas intracelulares. Uma das funções importantes do óxido nítrico é a dilatação de vasos sanguíneos. A **nitroglicerina**, um agente utilizado no tratamento de cardiopatias, **é convertida em óxido nítrico**, que aumenta o fluxo de sangue no coração por meio da dilatação da artéria coronária.
- Depois de se ligar a um receptor, os hormônios ativam alvos intracelulares situados a jusante do receptor.
 1. O **receptor acoplado à proteína G** é composto por três subunidades (α, β e γ) que formam um complexo. A **subunidade α liga-se ao GDP** (difosfato de guanosina) e regula a atividade da proteína G. Quando uma molécula sinalizadora se liga a seu receptor, a subunidade α da proteína G associada dissocia-se, libera GDP e liga-se ao GTP (trifosfato de guanosina) para ativar uma molécula-alvo adjacente.
 2. As **tirosina quinases** podem ser uma proteína da membrana ou estar presentes no citosol. A primeira forma é denominada **receptor com atividade de tirosina quinase**; a segunda forma é conhecida como **tirosina quinase não receptora**. A ligação de um ligante ao receptor com atividade de tirosina quinase produz a **dimerização** desse receptor, fenômeno que leva à autofosforilação do domínio intracelular. As moléculas com **domínios SH2 (*Src homology 2*; domínio 2 homólogo ao Src)** situadas a jusante na via de sinalização ligam-se ao domínio catalítico do receptor com atividade de tirosina quinase. A atividade do receptor com atividade de tirosina quinase pode ser interrompida induzindo-se a autofosforilação desregulada na ausência de um ligante. A atividade da tirosina quinase pode ser inibida pelo **mesilato de imatinibe**, uma molécula com afinidade para se ligar ao domínio de ligação ao trifosfato de adenosina (ATP) do domínio catalítico. O imatinibe é utilizado no tratamento de **leucemia mieloide crônica, leucemia mielomonocítica crônica, mastocitose sistêmica e leucemias por mastócitos**.
 3. Os **receptores de citocinas** formam uma família de receptores que estimulam as proteínas tirosina quinases intracelulares, que não são componentes intrínsecos do receptor. A fixação de um ligante ao receptor de citocina desencadeia a dimerização do receptor e a fosforilação cruzada das tirosina quinases associadas. Os membros da família de tirosina quinases associadas a receptores de citocina pertencem à **família Src** e à **família Janus quinase (JAK)**.
 4. **Os receptores podem estar ligados a enzimas como as proteínas tirosina fosfatases e as proteínas serina e treonina quinases**. As tirosina fosfatases removem os grupos fosfato da tirosina da fosfotirosina e interrompem a sinalização iniciada pela fosforilação da tirosina. Os membros da **família do fator de crescimento transformador β (TGF-β)** são proteínas quinases que fosforilam resíduos serina e treonina. A fixação do ligante ao TGF-β induz a dimerização do receptor, e o domínio intracelular que contém serina, ou treonina, e que pertence ao receptor realiza a fosforilação cruzada das cadeias polipeptídicas do receptor.
- Depois da fixação do ligante, **a maioria dos receptores ativa enzimas intracelulares que transmitem e amplificam um sinal**.
 1. A **via do AMPc (monofosfato de adenosina cíclico)** resulta da formação de AMPc (conhecido como segundo mensageiro) a partir do ATP pela ação da enzima **adenilil ciclase**. Os efeitos intracelulares do AMPc são

mediados pela **proteína quinase dependente de AMPc** (também conhecida como **proteína quinase A**). A **proteína quinase dependente de AMPc** inativa é um tetrâmero composto de **duas subunidades reguladoras** (o sítio de ligação do AMPc) e de **duas subunidades catalíticas**. A enzima **fosfodiesterase** degrada o AMPc. Depois da ligação do AMPc, as subunidades catalíticas dissociam-se e cada subunidade catalítica fosforila resíduos serina das proteínas-alvo ou migra para o núcleo da célula.

No núcleo da célula, a subunidade catalítica fosforila o fator de transcrição CREB (*CRE-binding protein*; proteína de ligação ao CREB) ligado ao CRE (*cAMP response element*; elemento de resposta ao AMPc) e ocorre a indução da atividade específica de um gene.

2. A **via do GMPc (monofosfato de guanosina cíclico)** utiliza a guanilato ciclase para produzir GMPc, que é degradado por uma fosfodiesterase dependente de GMPc. **Os fotorreceptores da retina utilizam o GMPc para converter sinais luminosos em impulsos nervosos**.
3. A **via fosfolipase C** $-$ **Ca**$^{2+}$ consiste na produção de segundos mensageiros a partir do fosfolipídio **fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP**$_2$**)**. A hidrólise do PIP$_2$ pela **fosfolipase C (PLC)** produz dois segundos mensageiros: **diacilglicerol** e **inositol 1,4,5-trifosfato (IP**$_3$**)**. O diacilglicerol e o IP$_3$ estimulam a **proteína quinase C (proteínas serina e treonina quinases)** e a mobilização de Ca^{2+}. A proteína quinase C ativa as proteínas quinases da via da MAP (*mitogen activated protein*; proteína ativada por mitógeno) quinase que fosforilam fatores de transcrição.
4. A **via do fator de transcrição NF-κB (fator nuclear envolvido na transcrição do gene das cadeias leves κ de linfócitos B)** é estimulada pela proteína quinase C e está envolvida nas respostas imunes. Quando inativo, o heterodímero NF-κB está ligado à **subunidade inibidora I-κB** e permanece no citoplasma. A fosforilação da I-κB, desencadeada pela **I-κB quinase**, resulta na destruição da I-κB pelo proteassomo 26S e na translocação para o núcleo do heterodímero NF-κB que ativa a transcrição de um gene.
5. A **via Ca**$^{2+}$**-calmodulina** consiste na ativação da calmodulina, uma proteína dependente de Ca^{2+}, pelo Ca^{2+}. Quando a concentração desse íon aumenta, ele se liga à calmodulina, ativando-a. Note que a via da fosfolipase C $-$ Ca^{2+} e a via Ca^{2+}-calmodulina regulam a concentração de Ca^{2+} ao liberarem Ca^{2+} dos depósitos intracelulares, bem como pela entrada desse íon na célula vindo do espaço extracelular.
6. A **via da MAP quinase envolve serina e treonina MAP quinases**. A família da quinase regulada por sinal extracelular (ERK, *extracellular signal-regulated kinase*) é uma MAP quinase que age por meio de receptores com atividade de tirosina quinase ou de receptores associados à proteína G. A ativação da ERK é mediada por duas proteínas quinases: Raf e MEK (*MAP kinase or ERK kinase*; MAP quinase ou ERK quinase). A Raf interage com a proteína do vírus do sarcoma de rato (Ras, *rat sarcoma virus*), um elemento-chave do grupo das proteínas oncogênicas.

A Raf fosforila a MEK que ativa a ERK e, em seguida, a ERK fosforilada ativa proteínas-alvo nucleares (Elk-1) e citosólicas. Duas outras MAP quinases são a JNK e a p38.

7. A **via JAK-STAT** regula fatores de transcrição. As **proteínas transdutoras de sinais e ativadoras da transcrição (STAT)** são fatores de transcrição com domínio SH2 encontrados no citoplasma em estado inativo. A fixação de um ligante a um receptor de citocina determina a fixação da STAT à **Janus quinase associada ao receptor (JAK)**, uma tirosina quinase, por meio de seu domínio SH2. **A STAT fosforilada dimeriza-se e transloca-se para o núcleo**

celular, onde ativa a transcrição de um gene.

Os **fatores de transcrição** ativam e inativam genes. O **Sox9** é um fator de transcrição que regula a condrogênese (crescimento das cartilagens). Mutações no gene *Sox9* causam **displasia campomélica** (defeitos esqueléticos) e **inversão de sexo** (mulheres XY).

As **células-tronco** têm três propriedades: autorrenovação, proliferação e diferenciação. As células-tronco podem dar origem a precursores celulares que geram tecidos do corpo. Elas estão presentes no epitélio do intestino, na epiderme da pele, no tecido hematopoético e nas células espermatogênicas. As células-tronco são identificadas pela expressão de marcadores na superfície celular e pelas células que elas produzem depois de uma cultura ou transplante.

Os **procedimentos para a cultura de células** mostram que: (1) as células param de crescer quando cobrem inteiramente a superfície da placa de cultura. Esse fenômeno é chamado de **inibição do crescimento dependente da densidade**; (2) as células cultivadas podem continuar a crescer até que parem de se dividir, tornando-se então senescentes. As **telomerases** mantêm a terminação dos cromossomos, os **telômeros**. A atividade deficiente das telomerases força as células a se tornarem senescentes.

O encurtamento dos telômeros é um mecanismo supressor de tumores bastante potente. A maioria dos tumores expressa a **transcriptase reversa da telomerase humana (hTERT)**, e o crescimento em cultura é ilimitado. As células tornam-se **imortais**. Tais células podem criar uma linhagem celular; e (3) as **células transformadas** têm potencial para crescimento maligno e exibem **crescimento independentemente de ancoragem**. Por outro lado, as células normais crescem fixadas a um substrato.

A **apoptose ou morte celular programada** pode ser determinada por sinais externos ou internos. Um exemplo de **sinal externo** é o **ligante Fas**, que se liga ao **receptor Fas**. Um exemplo de **sinal interno** é o **escape de citocromo *c* das mitocôndrias**. O resultado é a conversão de **procaspases inativas em caspases ativas**, as iniciadoras e executoras da morte celular.

Uma falha na atividade do receptor Fas, do ligante Fas ou das caspases pode causar a **síndrome linfoproliferativa autoimune (SLPA)**, caracterizada pelo acúmulo anormal e excessivo de linfócitos nos linfonodos e no baço.

A ativação aberrante das caspases está associada a doenças neurodegenerativas, como a **esclerose lateral amiotrófica (ELA)** e a **doença de Huntington**.

A proteólise de proteínas com enovelamento anormal e de proteínas residuais pode ocorrer pela **via clássica dos endossomos-lisossomos, pela via da apoptose e pela via ubiquitina-proteassomo 26S**. A primeira via ocorre no interior de um compartimento ácido limitado por membrana. As duas últimas ocorrem principalmente

no citosol. A via da apoptose envolve caspases; a via ubiquitina-proteassomo 26S requer a fixação de uma cadeia de poliubiquitinas a proteínas marcadas para degradação pelo proteassomo 26S.

Os **proto-oncogenes** expressam fatores de crescimento, receptores de fatores de crescimento, moléculas transdutoras de sinais e fatores de transcrição nucleares. Um **oncogene** resulta da mutação de um proto-oncogene. Os oncogenes determinam crescimento celular desregulado, e as células tornam-se **transformadas**. Os primeiros oncogenes identificados foram os **retrovírus (vírus que contêm RNA)** com propriedades indutoras de câncer (oncogenes virais). Os **vírus que contêm DNA (os poliomavírus, os papilomavírus, os adenovírus e os herpesvírus)** são capazes de induzir tumores. O **vírus do sarcoma de Rous (RSV)** em células de galinha contém o gene viral v-*src*. O **proto-oncogene equivalente nas células normais é o c-*src***. O **gene v-*src*** codifica a **proteína p60$^{v\text{-}src}$**, que age como uma **proteína tirosina quinase**. A transformação das células pelo oncogene v-*src* resulta em aumento significativo da fosfotirosina celular total.

4.

TECIDO CONJUNTIVO

Classificação

O tecido conjuntivo fornece a estrutura de **apoio** e **conexão** (ou **estroma**) para todos os outros tecidos do corpo. O tecido conjuntivo é formado por **células** e **matriz extracelular** (**MEC**). A MEC representa uma combinação de **colágenos**, **glicoproteínas não colagenosas** e **proteoglicanos** (**substância fundamental amorfa**) que circundam as células do tecido conjuntivo. As células do tecido conjuntivo têm papéis importantes no **armazenamento de metabólitos**, **respostas imunológicas e inflamatórias** e no **reparo tecidual após lesões**.

Ao contrário das células epiteliais, que são quase livres de material intercelular, **as células do tecido conjuntivo são amplamente separadas pelos componentes da MEC.** Além disso, as células epiteliais não têm suprimento sanguíneo e linfático diretos, enquanto o tecido conjuntivo é suprido diretamente por vasos sanguíneos e linfáticos e por nervos.

O tecido conjuntivo pode ser classificado em três grandes grupos (Fig. 4-1): **tecido conjuntivo embrionário**, **tecido conjuntivo adulto** e **tecido conjuntivo especializado**.

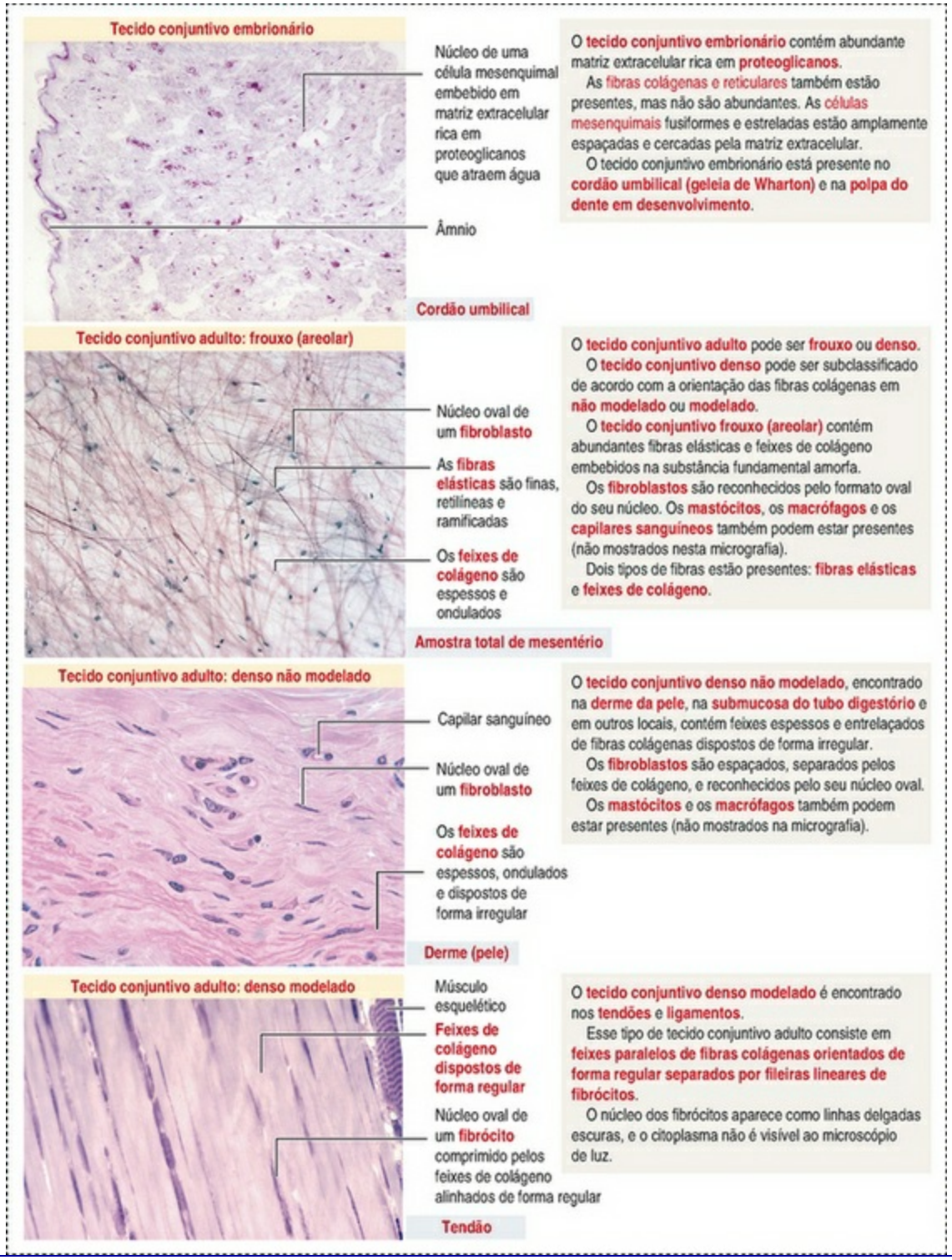


Figura 4-1 Classificação do tecido conjuntivo

O **tecido conjuntivo embrionário** é um tecido conjuntivo frouxo formado durante o desenvolvimento embrionário inicial. Esse tipo de tecido conjuntivo, encontrado principalmente no **cordão umbilical**, consiste predominantemente em **MEC hidrofílica** e por isso tem consistência gelatinosa. Por causa dessa consistência, ele também é chamado de **tecido conjuntivo mucoso** ou **geleia de Wharton**.

O **tecido conjuntivo adulto** tem considerável diversidade estrutural por causa **da proporção entre células e fibras e da substância fundamental amorfa que varia de tecido para tecido**. Essa relação variável entre célula e MEC é a base para a subclassificação do tecido conjuntivo adulto em dois tipos de tecido conjuntivo

propriamente dito:

1. **Tecido conjuntivo frouxo** (ou **areolar**)
2. **Tecido conjuntivo denso**

O **tecido conjuntivo frouxo** contém **mais células do que fibras colágenas** e é geralmente encontrado na **mucosa** e na **submucosa** de vários órgãos e circundando vasos sanguíneos, nervos e músculos. Esse tipo de tecido conjuntivo facilita a dissecção realizada por anatomistas, patologistas e cirurgiões.

O **tecido conjuntivo denso** contém **mais fibras colágenas do que células**. Quando as fibras colágenas estão preferencialmente orientadas — como nos tendões, nos ligamentos e na córnea —, o tecido é chamado de **tecido conjuntivo denso modelado**. Quando as fibras colágenas estão aleatoriamente orientadas — como na derme da pele —, o tecido é chamado de **tecido conjuntivo denso não modelado**.

Além disso, as **fibras reticulares** e **elásticas** predominam no tecido conjuntivo denso não modelado.

O **tecido conjuntivo reticular** contém fibras reticulares, que formam o **estroma** de órgãos do sistema linfático-imunológico (p. ex., linfonodos e baço), da medula óssea hematopoética e do fígado. Esse tipo de tecido conjuntivo fornece uma trama delicada para permitir a passagem de células e líquido.

O **tecido conjuntivo elástico** contém **fibras elásticas** dispostas de forma irregular nos ligamentos da coluna vertebral ou **camadas** ou **lâminas** dispostas de forma concêntrica na parede da aorta. Esse tipo de tecido conjuntivo fornece **elasticidade**.

O **tecido conjuntivo especializado** compreende tipos de tecido conjuntivo com propriedades especiais não observadas no tecido conjuntivo propriamente dito embrionário ou adulto. Existem quatro tipos de tecido conjuntivo especializado (Fig. 4-2):

1. **Tecido adiposo**
2. **Cartilagem**
3. **Osso**
4. **Tecido hematopoético** (**medula óssea**)



Figura 4-2 Classificação do tecido conjuntivo

O **tecido adiposo** possui mais células (chamadas de **células adiposas** ou **adipócitos**) do que fibras colágenas e substância fundamental amorfa. Esse tipo de tecido conjuntivo é o local mais importante de armazenamento de energia do corpo.

O **tecido hematopoético** é encontrado na medula de ossos selecionados. Esse tipo de tecido conjuntivo é discutido no Capítulo 6, Sangue e Hematopoese.

A **cartilagem** e o osso também são considerados como **tecido conjuntivo especializado**, mas são tradicionalmente colocados em categorias separadas. Essencialmente, a cartilagem e o osso são tecidos conjuntivos densos com células especializadas e substância fundamental amorfa. Uma diferença importante é que a cartilagem possui **MEC não calcificada**, enquanto a MEC do osso é **calcificada**. Esses dois tipos de tecido conjuntivo especializado realizam funções mecânicas e de sustentação que serão discutidas mais adiante (veja Cartilagem e Osso).

Componentes celulares do tecido conjuntivo

Os quatro principais componentes celulares do tecido conjuntivo são os **fibroblastos**, os **macrófagos**, os **mastócitos** e os **plasmócitos**.

Sob microscopia de luz, os **fibroblastos** aparecem como uma célula fusiforme com núcleo elíptico. O citoplasma é muito delgado e geralmente não é visível ao microscópio de luz. Sob **microscopia eletrônica**, o fibroblasto mostra as características típicas de uma célula secretora de proteína: retículo endoplasmático granular e Aparelho de Golgi bem desenvolvidos.

O fibroblasto sintetiza e secreta continuamente glicoproteínas e proteoglicanos maduros e as moléculas precursoras dos vários tipos de colágenos e elastina. Diferentes tipos de proteínas de colágeno e proteoglicanos podem ser reconhecidos como componentes da **membrana basal**. Como você pode lembrar, **o colágeno do tipo IV é encontrado na lâmina basal** e o **colágeno do tipo III** aparece na **lâmina reticular** como componente de fibras reticulares (**Quadros 4-A** e **4-B**). O proteoglicano heparansulfato e a glicoproteína fibronectina são outros dois produtos do fibroblasto que aparecem na membrana basal. A proteína de colágeno é um componente das fibras colágenas e reticulares. Entretanto, as fibras elásticas não contêm colágeno.

Quadro 4-A Distribuição do colágeno

- **Colágeno do tipo I**

 Presente em **osso**, **tendão**, **dentina** e **pele** como fibras com bandas com periodicidade transversal de 64 nm. Esse tipo de colágeno fornece resistência à tração.

- **Colágeno do tipo II**

 Observado nas **cartilagens hialina** e **elástica** como fibrilas muito mais finas do que do colágeno do tipo I.

- **Colágeno do tipo III**

 Presente na **lâmina reticular das membranas basais** como um componente de fibras reticulares. Esse é o primeiro tipo de colágeno sintetizado durante a cicatrização de lesões e depois substituído pelo colágeno do tipo I.

 As fibras reticulares podem ser reconhecidas melhor após a impregnação com sais de prata porque as fibras reticulares são **argirófilas** (afinidade pela prata; do grego *argyros*, prata). As fibras reticulares — e colágenas em geral — são glicoproteínas e podem ser reconhecidas com a **reação do ácido periódico de Schiff** (**PAS**) por causa do seu conteúdo de carboidratos.

 A impregnação pela prata é uma ferramenta valiosa na patologia para o reconhecimento de distorções na distribuição de fibras reticulares em alterações dos órgãos linfáticos.

- **Colágeno do tipo IV**

 Presente na **lâmina basal**. Esse tipo de colágeno não forma feixes. As moléculas individuais do colágeno do tipo IV se ligam a um dos sítios de ligação para o colágeno do tipo IV da laminina.

- **Colágeno do tipo V**

Observado no **âmnio** e **córion,** nos fetos e nos músculos, e nas bainhas tendinosas. **Esse tipo de colágeno não forma feixes de fibrilas**.

Quadro 4-B Tipos de células que produzem colágeno

- A **célula reticular** é um fibroblasto que sintetiza fibras reticulares contendo colágeno do tipo III. As fibras reticulares formam o estroma da medula óssea e os órgãos linfáticos.
- **O osteoblasto (osso), o condroblasto (cartilagem) e o odontoblasto (dentes) também sintetizam colágeno**. Esses tipos celulares são equivalentes ao fibroblasto nos seus respectivos tecidos. Portanto, a síntese de colágeno não é limitada ao fibroblasto no tecido conjuntivo. De fato, as **células epiteliais sintetizam colágeno do tipo IV**.
- **Um fibroblasto pode sintetizar simultaneamente mais de um tipo de colágeno**.
- As **células musculares lisas**, encontradas na parede das artérias, do intestino, da árvore brônquica respiratória e do útero **podem sintetizar colágeno dos tipos I e III**.

Colágeno: síntese, secreção e montagem

Os colágenos são geralmente divididos em duas categorias: **colágenos fibrilares** (formando fibrilas com padrão de bandas característico) e os **colágenos não fibrilares** (Quadro 4-C).

Quadro 4-C Características dos colágenos

- O colágeno é uma proteína fibrosa de cadeia tripla, na qual as cadeias se enrolam uma ao redor da outra (chamada de estrutura super-hélice) semelhante a fios de uma corda. Essa organização molecular de tripla hélice produz uma proteína com considerável **resistência à tração**.
- No **colágeno fibrilar** (tipos I, II, III e V), a molécula completamente processada contém uma tripla hélice, que representa quase todo o comprimento de cada molécula. Várias triplas hélices das fibras colágenas são alinhadas de ponta a ponta e de lado a lado em um arranjo regular. Como resultado, as fibras colágenas formam bandas periódicas escuras e claras observadas com o microscópio eletrônico.
- Nos **colágenos não fibrilares**, como o **colágeno do tipo IV**, vários segmentos de tripla hélice mais curtos são separados por domínios sem tripla hélice, e os domínios globulares N terminal e C terminal não são clivados durante o processamento da proteína.
- Os **colágenos formam agregados** (fibrilas, fibras ou feixes) isolados ou com os componentes da matriz extracelular. As **fibrilas e as fibras colágenas** podem ser visualizadas com o microscópio eletrônico, mas não com o microscópio de luz. Os **feixes de colágeno** podem ser identificados com o microscópio de luz.

A síntese do colágeno começa no retículo endoplasmático granular (REG) seguindo a via típica de síntese de exportação da célula (Fig. 4-3).

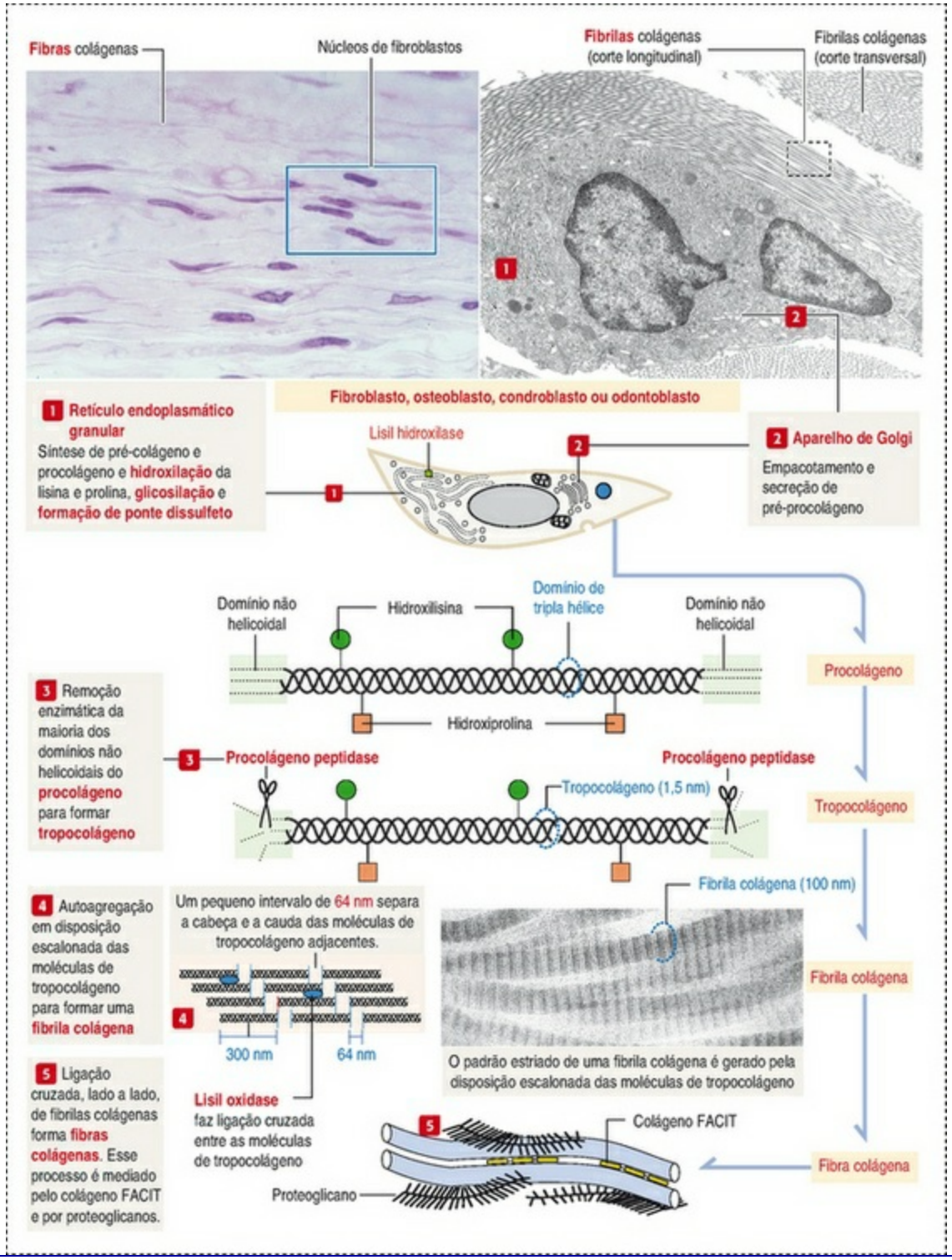


Figura 4-3 Síntese de colágeno

O **pré-procolágeno** é sintetizado com um **peptídeo sinal** e liberado como **procolágeno** no interior da cisterna do REG. O **procolágeno** consiste em três cadeias polipeptídicas, sem o peptídeo sinal, organizado em **tripla hélice**.

A **hidroxiprolina** e a **hidroxilisina** são tipicamente observadas no colágeno. A hidroxilação dos resíduos de prolina e lisina ocorre no REG e necessita do ácido ascórbico (vitamina C) como cofator. A cicatrização inadequada é característica do **escorbuto**, provocado pela deficiência de vitamina C.

O empacotamento e a secreção do **procolágeno** acontecem no Aparelho de Golgi. Na síntese do procolágeno, os três eventos a seguir, ocorrem no espaço extracelular:

1. Remoção enzimática (**procolágeno peptidase**) da maioria das extremidades não helicoidais do procolágeno para dar origem às moléculas solúveis de **tropocolágeno**.
2. Autoagregação das moléculas de tropocolágeno por um processo gradual de sobreposição para formar as **fibrilas colágenas**.
3. Ligação cruzada das moléculas de tropocolágeno, levando à formação de **fibras colágenas**. A **lisil oxidase** catalisa as ligações cruzadas entre as moléculas de tropocolágeno.

Os grupos de fibras colágenas orientadas ao longo do mesmo eixo formam os **feixes de colágeno**. A formação dos feixes de colágeno é guiada por proteoglicanos e outras glicoproteínas, incluindo os colágenos **FACIT** (para colágenos associados a fibrilas com hélices interrompidas).

Significado clínico: síndrome de Ehlers-Danlos

A síndrome de Ehlers-Danlos é clinicamente caracterizada pela **hiperelasticidade da pele** (Fig. 4-4) e **hipermobilidade das articulações**. O principal defeito reside na síntese, processamento e montagem do colágeno. Vários subtipos clínicos são observados. Eles são classificados pelo grau de severidade e pelas mutações nos genes do colágeno. Por exemplo, a forma do tipo vascular da síndrome de Ehlers-Danlos — provocada por mutação no gene *COL3A1* — está associada com alterações vasculares graves que levam ao desenvolvimento de veias varicosas e rompimento espontâneo de grandes artérias. Uma deficiência na síntese do colágeno do tipo III, predominante nas paredes dos vasos sanguíneos, é o principal defeito. Os tipos artrocalasia e dermatosparaxe da síndrome de Ehlers-Danlos apresentam deslocamento congênito do quadril e acentuada hipermobilidade articular. As mutações nos genes *COL1A1* e *COL1A2* (Fig. 4-5), que codificam o colágeno do tipo I, e no gene do *procolágeno N-peptidase* interrompem o sítio de clivagem da região N terminal da molécula e afetam a conversão do procolágeno em colágeno em alguns indivíduos.

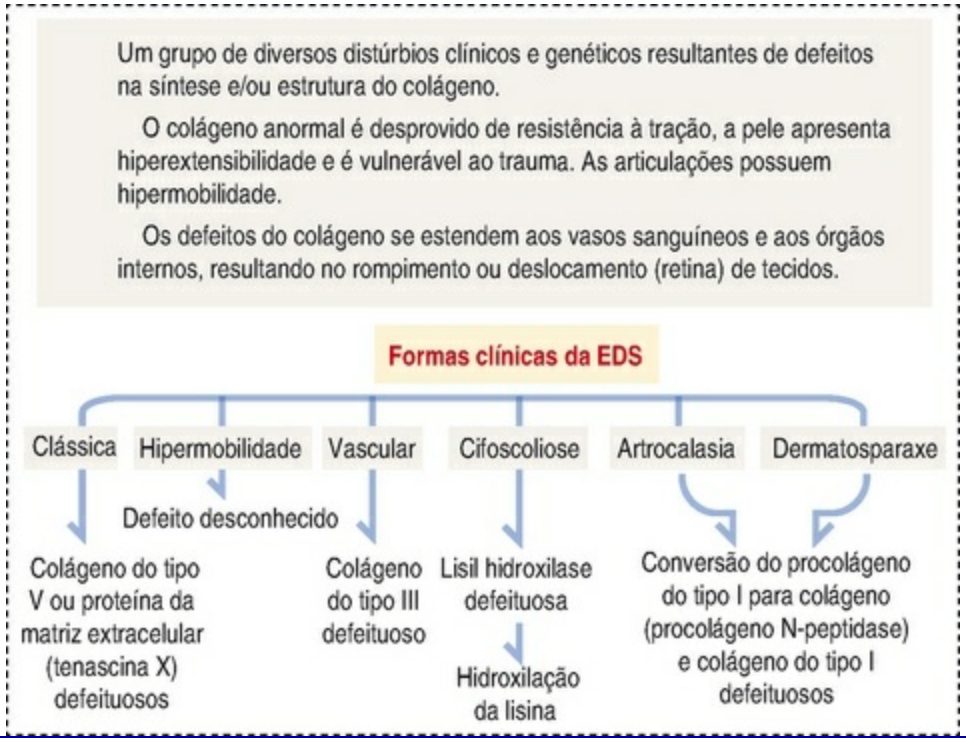


Figura 4-4 Síndromes de Ehlers-Danlos

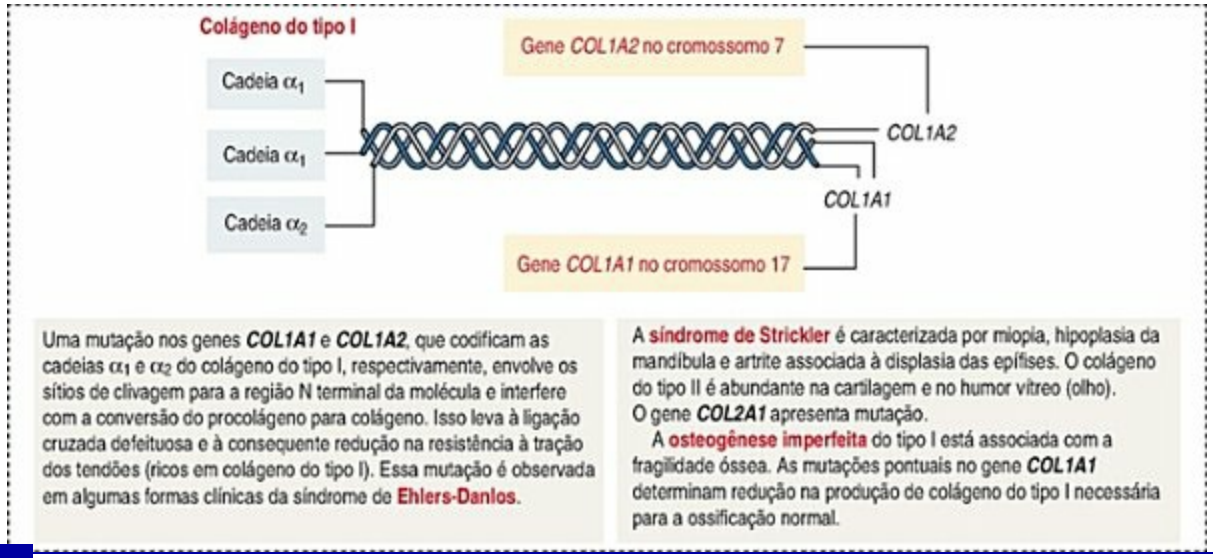


Figura 4-5 Patologia do colágeno: defeitos moleculares

Fibras elásticas: síntese, secreção e montagem

Semelhantemente ao colágeno, a síntese das fibras elásticas envolve o REG e o Aparelho de Golgi (Fig. 4-6).

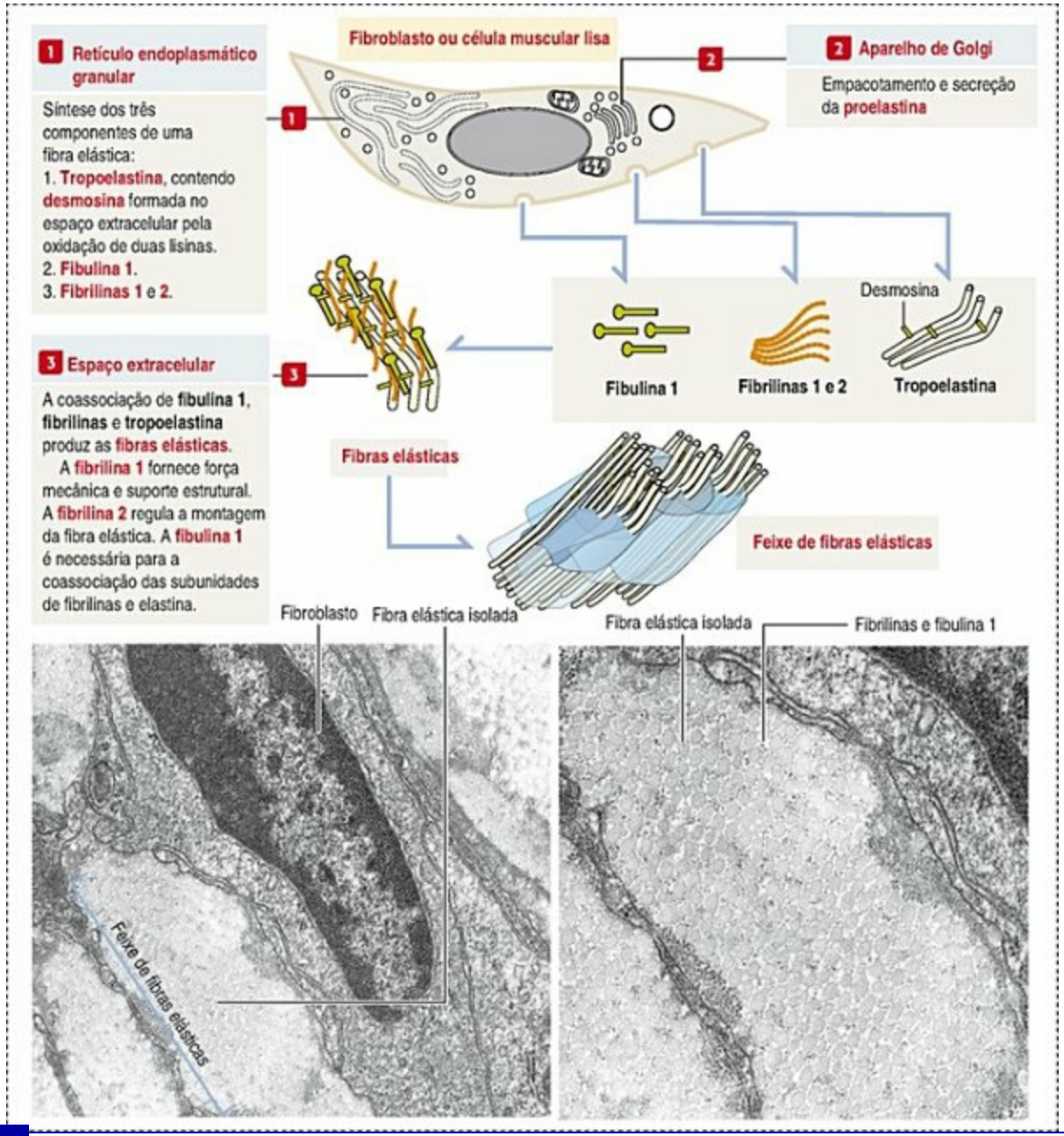


Figura 4-6 Síntese de fibras elásticas

As fibras elásticas são sintetizadas pelo **fibroblasto** (na pele e nos tendões), pelo **condroblasto**, pelo **condrócito** (na cartilagem elástica do pavilhão da orelha, epiglote, laringe e tubas auditivas) e pelas **células musculares lisas** (nos grandes vasos sanguíneos, como a aorta, e na árvore respiratória).

A **proelastina**, o precursor da elastina, é clivada e secretada como **tropoelastina**. No espaço extracelular, a tropoelastina interage com **fibrilinas e fibulina 1** para organizar as **fibras elásticas**, que se agregam para formar os **feixes de fibras elásticas**. A tropoelastina contém um aminoácido característico, mas incomum: a **desmosina**. Dois resíduos de lisina da tropoelastina são oxidados pela lisil oxidase para formar um anel de desmosina que faz ligação cruzada de duas moléculas de tropoelastina. As ligações cruzadas permitem o estiramento e o encurtamento da tropoelastina, semelhantemente a um elástico. **As fibras elásticas não contêm colágeno**. As fibras elásticas são produzidas durante o desenvolvimento embrionário e

na adolescência, mas nem tanto nos adultos. Embora as fibras elásticas sejam resilientes durante a vida dos seres humanos, muitos tecidos diminuem a elasticidade com o envelhecimento, em particular a pele, que desenvolve rugas.

Ao microscópio de luz, as fibras elásticas se coram em preto ou azul-escuro com a **orceína**, um corante natural obtido de liquens.

Ao microscópio eletrônico, um corte transversal de uma fibra elástica mostra um centro denso de elastina cercado por microfibrilas de **fibulina 1** e **fibrilinas**.

Significado clínico: síndrome de Marfan

A **síndrome de Marfan** é uma doença autossômica dominante, na qual o tecido elástico é enfraquecido. O defeito é predominantemente observado em três sistemas: **ocular**, **esquelético** e **cardiovascular**. Os **defeitos oculares** incluem **miopia** e **deslocamento do cristalino** (*ectopia lentis*). Os defeitos esqueléticos (Fig. 4-7) incluem braços e pernas longos e finos (**dolicostenomelia**), peito escavado (***pectus excavatum***), escoliose e dedos alongados (**aracnodactilia**).

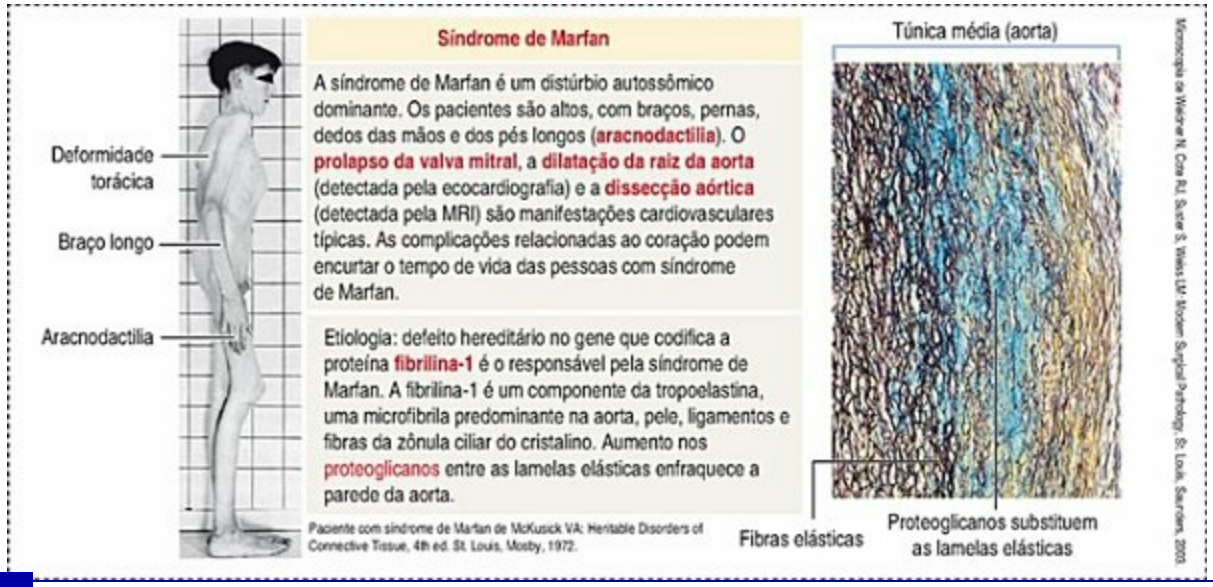


Figura 4-7 Síndrome de Marfan

As anormalidades cardiovasculares provocam risco de vida. Os pacientes com síndrome de Marfan apresentam **prolapso da valva mitral** e **dilatação da aorta ascendente**. A dilatação da aorta e das artérias periféricas pode progredir para o aneurisma dissecante (do grego *aneurysma*, ampliação) e o rompimento. O tratamento médico, como a administração de bloqueadores β-adrenérgicos para reduzir a força de contração sistólica a fim de diminuir o estresse na aorta e a limitação dos exercícios pesados, aumenta a taxa de sobrevivência dos pacientes com síndrome de Marfan.

Os defeitos observados na síndrome de Marfan são provocados por pobres recuos das lamelas elásticas dissociadas por aumento nos proteoglicanos (Fig. 4-7). No sistema

esquelético, o periósteo, uma camada relativamente rígida que reveste o osso, é anormalmente elástico e não fornece força de oposição durante o desenvolvimento ósseo, resultando em defeitos esqueléticos.

Uma mutação do gene da fibrilina 1 no cromossomo 15 é responsável pela síndrome de Marfan. A fibrilina está presente na aorta, nos ligamentos suspensores do cristalino (Cap. 9, Órgãos Sensoriais: Visão e Audição) e no periósteo (ver Osso). Um gene homólogo da fibrilina 2 está presente no cromossomo 5. As mutações no gene da fibrilina 2 provocam uma doença chamada aracnodactilia contratural congênita. Essa doença afeta o sistema esquelético, mas os defeitos oculares e cardiovasculares não são observados.

Macrófagos

Os macrófagos possuem propriedades **fagocíticas** e derivam dos monócitos, células formadas na medula óssea (Fig. 4-8).

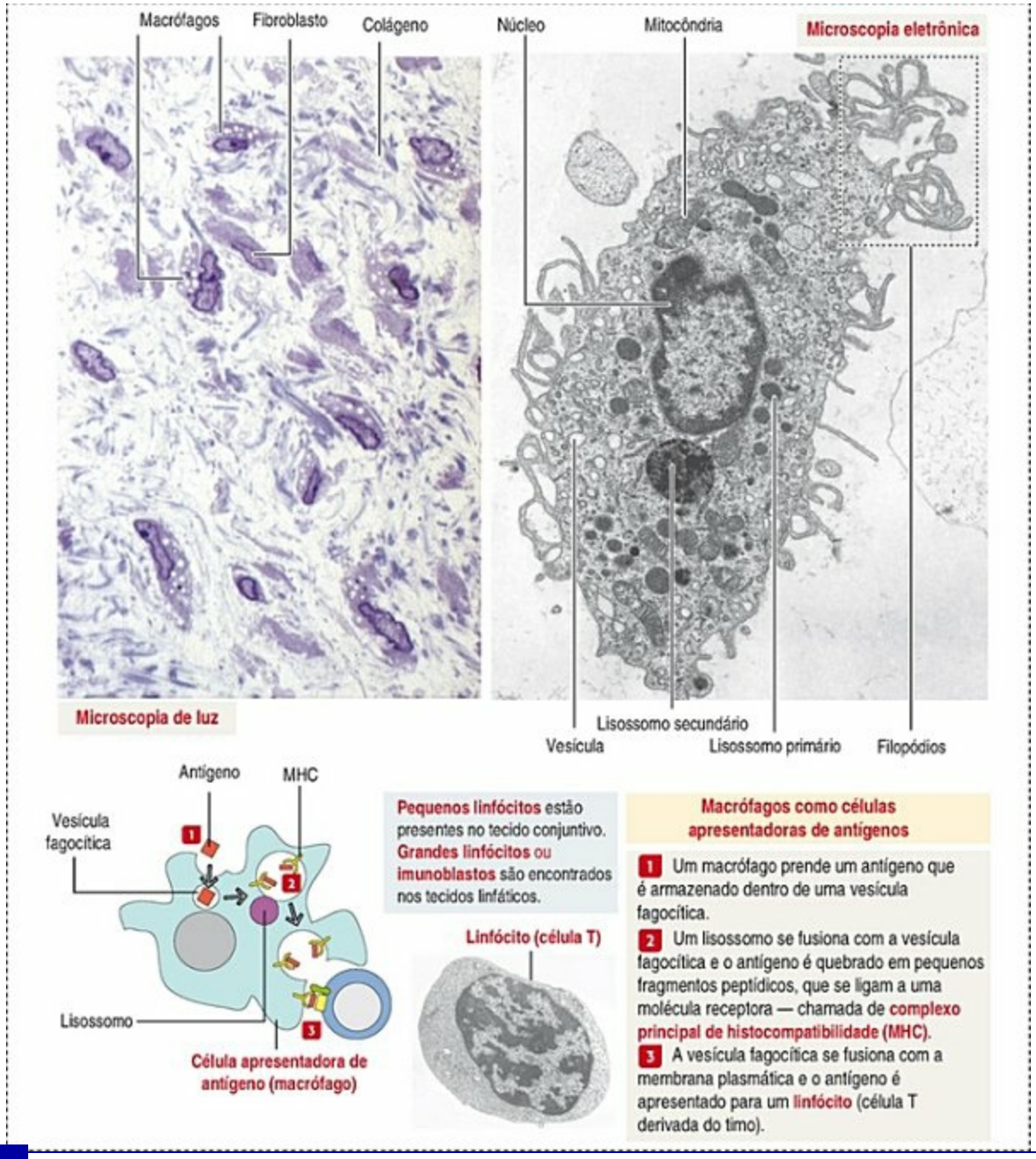


Figura 4-8 Macrófagos

Os monócitos circulam no sangue e migram para o tecido conjuntivo, onde se diferenciam em macrófagos. Os macrófagos possuem nomes específicos em certos órgãos; por exemplo, eles são chamados de **células de Kupffer** no fígado, **osteoclastos** no osso e **células microgliais** no sistema nervoso central. Os macrófagos migram para o local da inflamação, atraídos por certos mediadores, particularmente a C5a (um membro da cascata do complemento; Cap. 10, Sistema Linfático-Imunológico).

Os macrófagos no tecido conjuntivo possuem as seguintes características estruturais:

1. Contêm **lisossomos** em abundância, necessários para a quebra dos materiais fagocitados.
2. Os macrófagos ativados possuem numerosas **vesículas fagocíticas** (ou **fagossomos**) para o armazenamento transitório dos materiais ingeridos.

3. O núcleo tem contorno irregular.

Os macrófagos do tecido conjuntivo possuem três funções principais:

1. **Renovação das fibras senescentes e do material da MEC.**
2. **Apresentação de antígenos para os linfócitos, como parte das respostas inflamatória e imunológica** (Cap. 10, Sistema Linfático-Imunológico).
3. **Produção de citocinas** (p. ex., **interleucina-1**, um ativador de linfócitos T auxiliares, e **fator de necrose tumoral** α, um mediador inflamatório).

Mastócitos

Semelhantemente aos macrófagos, os **mastócitos têm origem na medula óssea** a partir de células precursoras sem grânulos citoplasmáticos. Quando os precursores dos mastócitos migram para o tecido conjuntivo ou para a lâmina própria das mucosas, eles proliferam e acumulam grânulos citoplasmáticos. **Os mastócitos e os basófilos circulantes no sangue derivam do mesmo progenitor na medula óssea**.

O **mastócito** é a fonte de **mediadores vasoativos** contidos nos **grânulos citoplasmáticos** (Fig. 4-9). Esses grânulos contêm **histamina**, **heparina** e **mediadores quimiotáticos** para atrair monócitos, neutrófilos e eosinófilos circulantes no sangue para o local de ativação dos mastócitos.

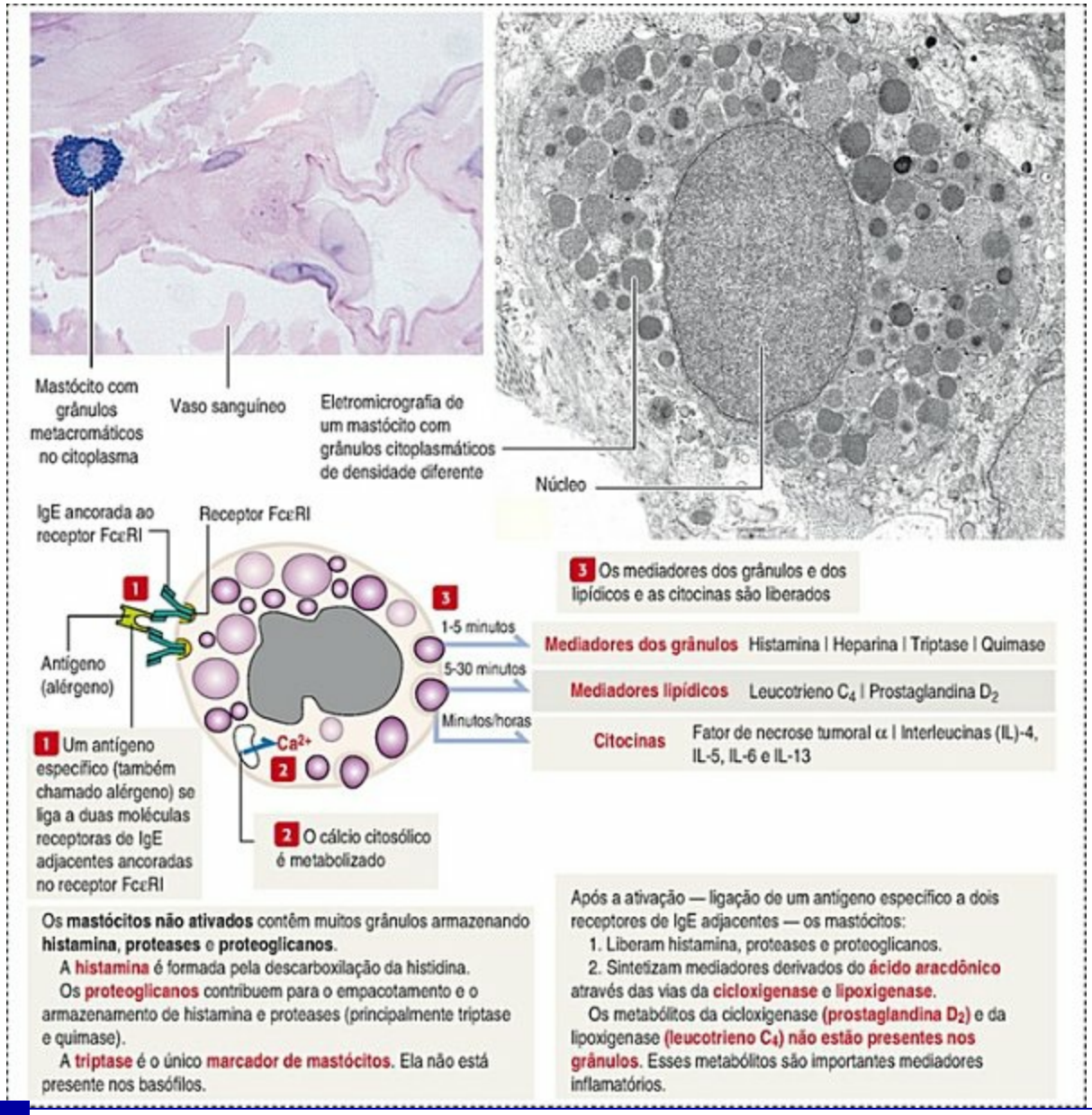


Figura 4-9 Mastócito

Os leucotrienos são produtos vasoativos dos mastócitos. **Os leucotrienos não estão presentes nos grânulos; em vez disso, são liberados a partir das membranas celulares dos mastócitos como metabólitos do ácido aracdônico.**

Existem duas populações de mastócitos: os **mastócitos da mucosa** (encontrados predominantemente no intestino e nos pulmões) e os **mastócitos do tecido conjuntivo.**

Os mastócitos do tecido conjuntivo diferem dos mastócitos da mucosa em número e tamanho dos grânulos citoplasmáticos **metacromáticos** (Quadro 4-D), que tendem a ser mais abundantes nos mastócitos do tecido conjuntivo. Embora essas duas populações celulares tenham o mesmo precursor celular, as características estruturais e funcionais definitivas dos mastócitos dependem do local de diferenciação (mucosa ou tecido conjuntivo).

Quadro 4-D Metacromasia

- Os grânulos dos mastócitos possuem uma propriedade tintorial, conhecida como **metacromasia** (do grego *meta*, além; *chroma*, cor).
- Após a coloração com corante metacromático, como o **azul de toluidina**, os grânulos dos mastócitos se coram com uma cor que é diferente da cor do corante (púrpura-avermelhada em vez de azul).
- Esse fenômeno é determinado por **uma mudança na estrutura eletrônica da molécula do corante após a ligação com o material granular**. Além disso, os grânulos dos mastócitos são PAS-positivo por causa de sua natureza glicoproteica.

Significado clínico: mastócitos e as reações alérgicas de hipersensibilidade

A secreção de mediadores vasoativos específicos tem um papel importante na regulação da permeabilidade vascular e do tônus do músculo liso brônquico durante as **reações alérgicas de hipersensibilidade** (p. ex., na **asma**, na **febre do feno** e no **eczema**).

A superfície dos **mastócitos** e dos **basófilos** contém receptores de imunoglobulina E (IgE). Os antígenos se ligam a dois receptores de IgE adjacentes, e o mastócito torna-se sensibilizado pela IgE. Um mastócito sensibilizado pela IgE libera Ca^{2+} dos locais de armazenamento intracelular, e o conteúdo dos grânulos citoplasmáticos é rapidamente descarregado por um processo conhecido como **degranulação**.

A liberação de histamina durante a asma (do grego *asthma*, ofegante) provoca dispneia (do grego *dyspnoia*, dificuldade na respiração) desencadeada pela contração espasmódica do músculo liso que circunda os bronquíolos e a hipersecreção das células caliciformes e das glândulas mucosas dos brônquios induzidas pela histamina.

Durante a **febre do feno**, a histamina aumenta a permeabilidade vascular, causando edema (acúmulo excessivo de líquido nos espaços intercelulares).

Os mastócitos no tecido conjuntivo da pele liberam leucotrienos que induzem o aumento da permeabilidade vascular associado à **urticária** (do latim *urtica*, ardência), um inchaço transitório na derme da pele.

Plasmócitos

O plasmócito, que deriva da diferenciação de **linfócitos B** (também chamados de **células B**), sintetiza e secreta uma única classe de imunoglobulina (Fig. 4-10). Discutiremos no Capítulo 10, Sistema Linfático-Imunológico, os detalhes da origem dos plasmócitos.

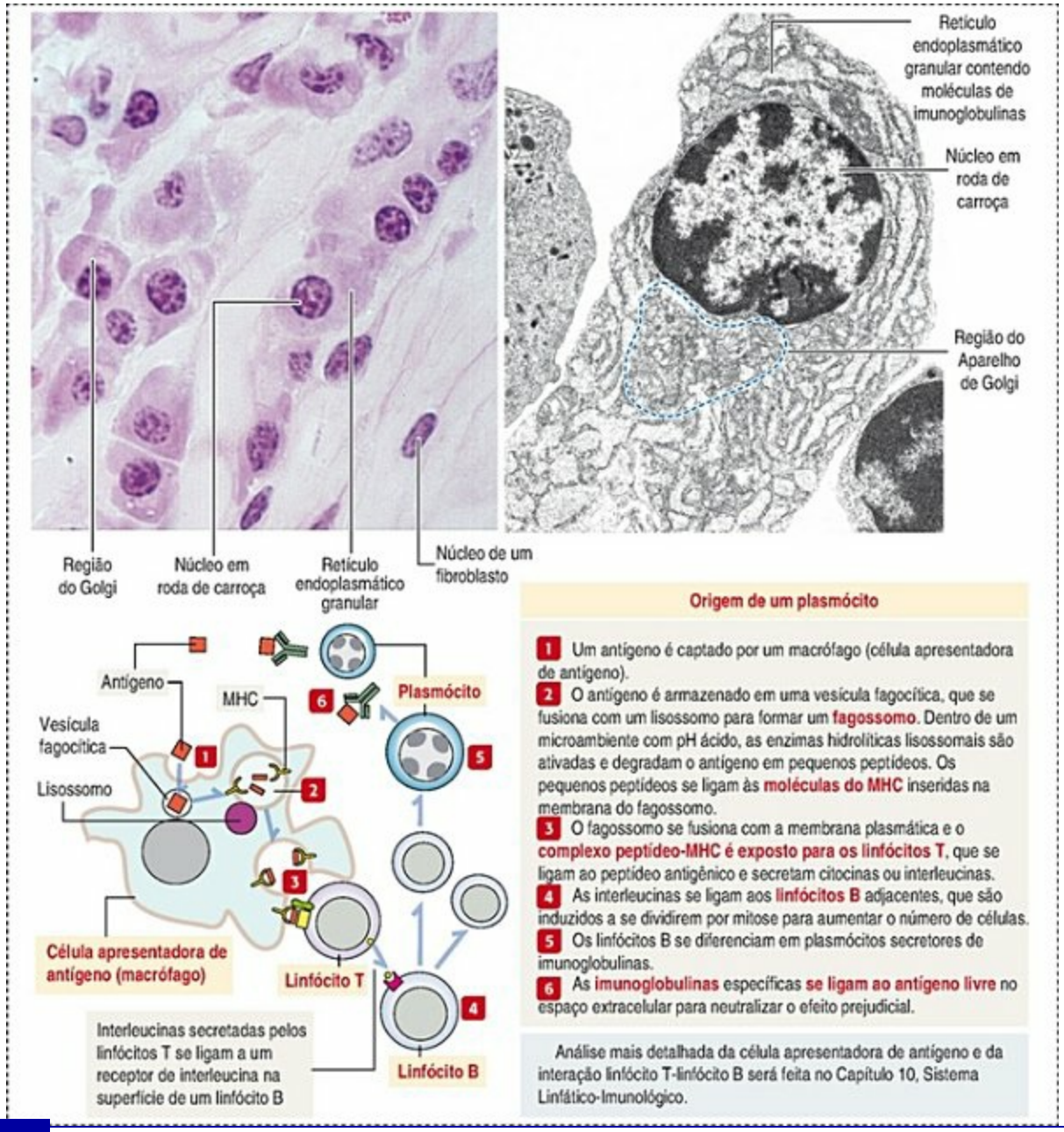


Figura 4-10 Plasmócito

As imunoglobulinas são glicoproteínas e, portanto, os plasmócitos possuem as três características estruturais de células ativas na síntese e secreção de proteínas:

1. **Retículo endoplasmático granular** bem desenvolvido
2. **Aparelho de Golgi** extenso
3. **Nucléolo** proeminente

Na microscopia de luz, a maior parte do citoplasma de um plasmócito é basófila por causa da grande quantidade de ribossomos associados ao retículo endoplasmático. Uma área clara próxima ao núcleo é levemente **acidófila** e representa o Aparelho de Golgi. O núcleo possui configuração característica de roda de carroça criada pela distribuição particular da heterocromatina.

Matriz extracelular

A MEC é uma combinação de **colágenos**, **glicoproteínas não colagenosas** e **proteoglicanos** que circundam as células e as fibras do tecido conjuntivo.

Relembre que a **membrana basal** contém vários componentes da MEC, como a **laminina**, a **fibronectina** e vários tipos de **colágeno** e o **proteoglicano heparansulfato**. Além disso, as células epiteliais e não epiteliais possuem receptores para os constituintes da MEC. Um exemplo é a família das **integrinas** com afinidade de ligação pela laminina e fibronectina. As integrinas interagem com o citoesqueleto, fortalecendo as interações celulares com a MEC por meio do estabelecimento de contatos focais ou da modificação da forma da célula ou da adesão celular.

Várias glicoproteínas não colagenosas da MEC medeiam as interações com as células e regulam a organização dos componentes da MEC. As glicoproteínas não colagenosas estão amplamente distribuídas em diversos tecidos conjuntivos, embora a cartilagem e o osso possuam tipos específicos de glicoproteínas não colagenosas. Iremos estudá-las mais adiante quando discutirmos os processos de **condrogênese** (formação da cartilagem) e **osteogênese** (formação do osso).

Os **agregados de proteoglicanos** (Fig. 4-11) são os principais componentes da MEC. Cada proteoglicano consiste em **glicosaminoglicanos** (**GAGs**), proteínas associadas com polissacarídeos. Os GAGs são polímeros lineares de dissacarídeos com resíduos de sulfato. Os GAGs controlam as funções biológicas dos proteoglicanos por meio do estabelecimento de ligações com os componentes da superfície celular, fatores de crescimento e outros constituintes da MEC.

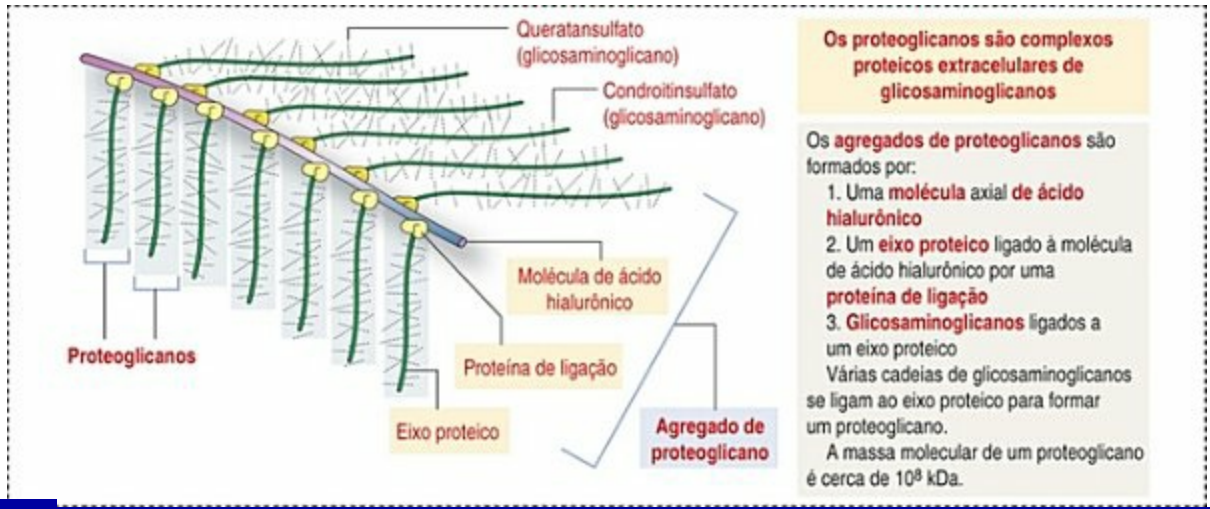


Figura 4-11 Agregado de proteoglicano

Diferentes tipos de GAGs estão ligados a um **eixo proteico** para formar um proteoglicano. O eixo proteico, por sua vez, está ligado a uma **molécula de ácido hialurônico** por uma **proteína de ligação**. A molécula de ácido hialurônico é o eixo de

um **agregado de proteoglicanos**. Os proteoglicanos são nomeados de acordo com o GAG predominante (p. ex., **proteoglicano condroitinsulfato, proteoglicano dermatansulfato, proteoglicano heparansulfato**).

O **tecido conjuntivo embrionário** do cordão umbilical (**geleia de Wharton**) é predominantemente material da MEC envolvendo as duas artérias umbilicais e a única veia umbilical. Os proteoglicanos possuem densidade de carga extremamente alta e, portanto, pressão osmótica significativa. Essas características permitem que o tecido conjuntivo resista à compressão, devido à capacidade hidrofílica muito alta dessas moléculas. Os vasos sanguíneos umbilicais, elementos fundamentais para as trocas de líquidos, gases e nutrientes maternofetais, são cercados por um tipo de tecido conjuntivo rico em proteoglicanos para fornecer resistência à compressão.

Degradação da matriz extracelular

A MEC pode ser degradada pelas **metaloproteinases de matriz**, uma família de proteases zinco-dependentes **secretada como precursores latentes** (**zimogênios**) proteoliticamente ativados na MEC. A atividade das metaloproteinases de matriz no espaço extracelular pode ser especificamente inibida pelos **inibidores teciduais de metaloproteinases** (**TIMPs**).

A expressão dos genes das metaloproteinases de matriz é regulada por citocinas, fatores de crescimento e contato da célula com a MEC.

A degradação da MEC ocorre normalmente durante o desenvolvimento, crescimento e reparo dos tecidos. Entretanto, a degradação excessiva da MEC é observada em várias condições patológicas, como artrite reumatoide, osteoartrite e doenças de pele. A invasão tumoral, a metástase e a angiogênese tumoral necessitam da participação das metaloproteinases de matriz cuja expressão aumenta em associação com a formação dos tumores.

Os membros da família das metaloproteinases de matriz incluem:

1. **Colagenases**. As colagenases 1, 2 e 3 podem degradar os colágenos tipos I, II, III e V. A colagenase 1 é sintetizada por fibroblastos, condrócitos (cartilagem), queratinócitos (epiderme), monócitos e macrófagos, hepatócitos (fígado) e células tumorais. A colagenase 2 é armazenada em grânulos citoplasmáticos de leucócitos polimorfonucleares e liberada em resposta a um estímulo. A colagenase 3 pode degradar vários colágenos (tipos I, II, III, IV, IX, X e XI), laminina e fibronectina, e outros componentes da MEC.
2. **Estromelisinas** (1, 2 e metaloelastase), que degradam os componentes da membrana basal (colágeno do tipo IV e fibronectina) e elastina.
3. **Gelatinases A** e **B** podem degradar o colágeno do tipo I. As gelatinases são

produzidas pelos macrófagos alveolares.

4. **Metaloproteinases de matriz do tipo de membrana** são produzidas pelas células tumorais.

As metaloproteinases de matriz são um alvo de intervenção terapêutica para inibir a invasão tumoral e a metástase. Voltaremos a esse assunto no Capítulo 23, Fertilização, Placentação e Lactação, quando discutiremos os estágios iniciais da implantação do embrião no estroma ou decídua endometrial.

Significado clínico: biologia molecular da invasão tumoral

A invasão e a metástase são dois eventos importantes do carcinoma (do grego *karkinoma*, de *karkinos*, caranguejo, câncer + *oma*, tumor), um tumor derivado dos tecidos epiteliais. O **adenoma** é um tumor estruturalmente benigno de origem epitelial que não apresenta propriedades invasivas e metastáticas. Os carcinomas malignos podem se originar de adenomas benignos. Por exemplo, um pequeno adenoma benigno ou **pólipo** do colo pode se tornar um carcinoma invasivo.

O **sarcoma** (do grego, *sarx*, carne + *oma*) é um tumor derivado dos tecidos conjuntivos (músculo, osso, cartilagem) e das células mesodérmicas. Por exemplo, o fibrossarcoma é derivado de fibroblastos e o osteossarcoma se origina do osso.

A **invasão** é definida pelo **rompimento da membrana basal** pelas células tumorais e implica a transição do pré-câncer para o câncer. A **metástase** é a propagação das células tumorais por todo o corpo através dos vasos sanguíneos e linfáticos, geralmente levando à morte. A Figura 4-12 ilustra e descreve os eventos iniciais da invasão das células tumorais.

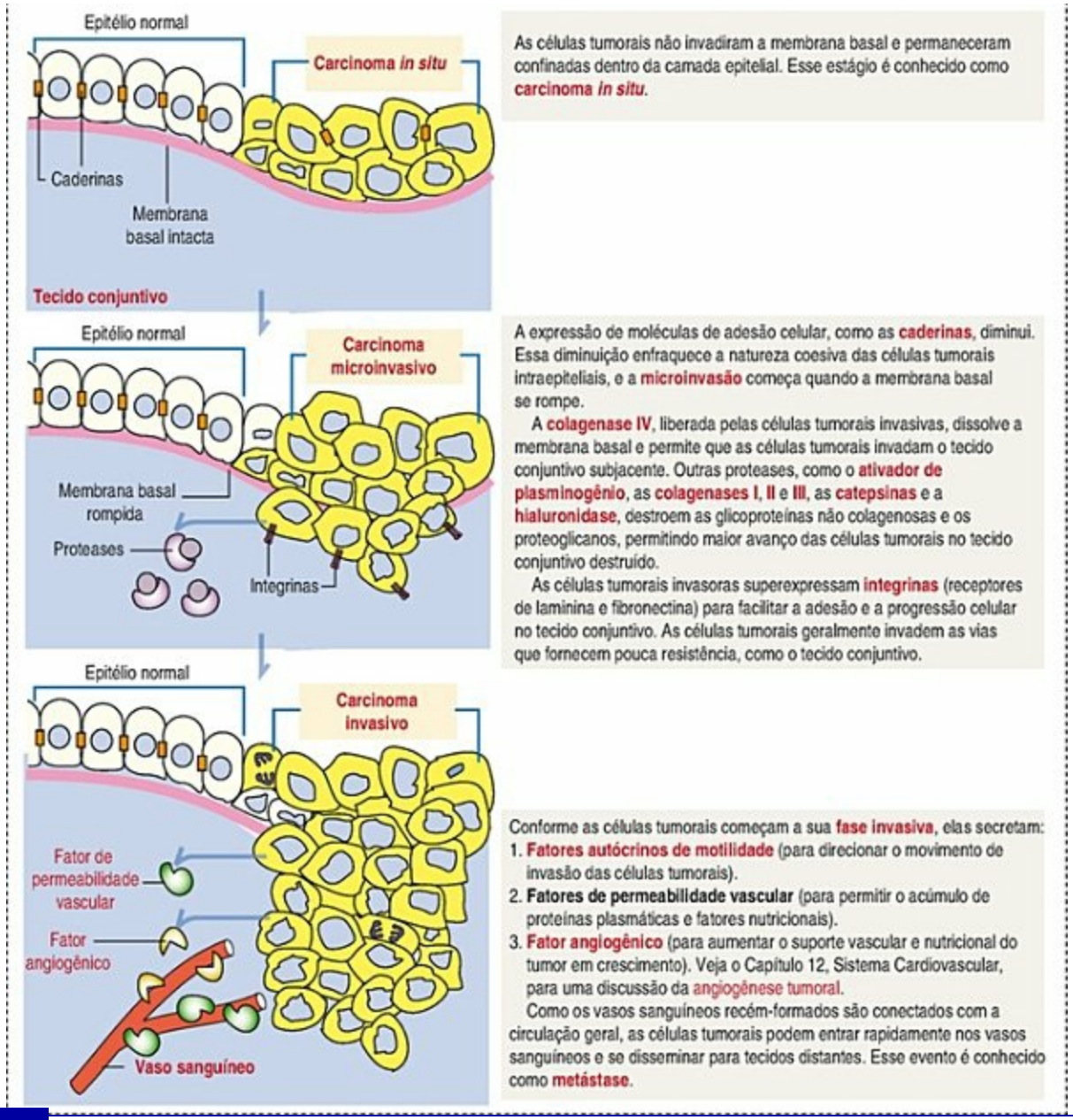


Figura 4-12 Invasão tumoral e metástase

Muitos carcinomas produzem membros da família das metaloproteinases de matriz para digerir vários tipos de colágenos, como vimos na seção anterior. Os tecidos normais produzem inibidores teciduais de metaloproteinases que são neutralizados pelas células do carcinoma. Os tumores que se comportam agressivamente são capazes de dominar os inibidores de protease.

Um evento crítico durante a metástase é a angiogênese, o desenvolvimento de vasos sanguíneos. Os vasos sanguíneos fornecem oxigênio e nutrientes necessários para o crescimento do tumor. A angiogênese é estimulada pelas células tumorais, em particular a proliferação das células endoteliais dos capilares que formam novos capilares no crescimento tumoral. No Capítulo 12, Sistema Cardiovascular, discutiremos o mecanismo de ação e os alvos da endostatina e da angiostatina, duas novas proteínas que inibem a angiogênese.

TECIDO ADIPOSO OU GORDURA

Existem duas classes de tecido adiposo:

1. **Tecido adiposo branco**, a principal **reserva de energia a longo prazo**.
2. **Tecido adiposo marrom**, que serve primariamente para **dissipar energia** em vez de armazenar energia.

Semelhantemente aos fibroblastos, o **pré-adipócito** primitivo deriva de uma célula mesenquimal precursora. Os pré-adipócitos podem seguir duas vias de diferenciação celular: uma via resulta na formação da gordura branca; a outra origina a gordura marrom. A adipogênese ocorre durante os estágios pré-natal e pós-natal do indivíduo e é reduzido à medida que a idade aumenta.

Sob a influência da **insulina** — ligada ao **receptor do fator de crescimento 1 semelhante à insulina** (**IGF-1**) —, os pré-adipócitos sintetizam a **lipoproteína lipase** e começam a acumular gordura em pequenas gotículas. As pequenas gotículas se fusionam para formar uma única grande gotícula armazenadora de lipídio, uma característica dos **adipócitos** (também chamados de **células adiposas**) maduros uniloculares (do latim *unus*, único; *loculus*, lugar pequeno) (Fig. 4-13). A única gotícula armazenadora de lipídio empurra o núcleo para uma posição excêntrica e o adipócito assume aparência de “anel em sinete”. **Em cortes histológicos, os capilares aparecem como estruturas únicas que podem conter elementos sanguíneos, enquanto os adipócitos formam agregados**.

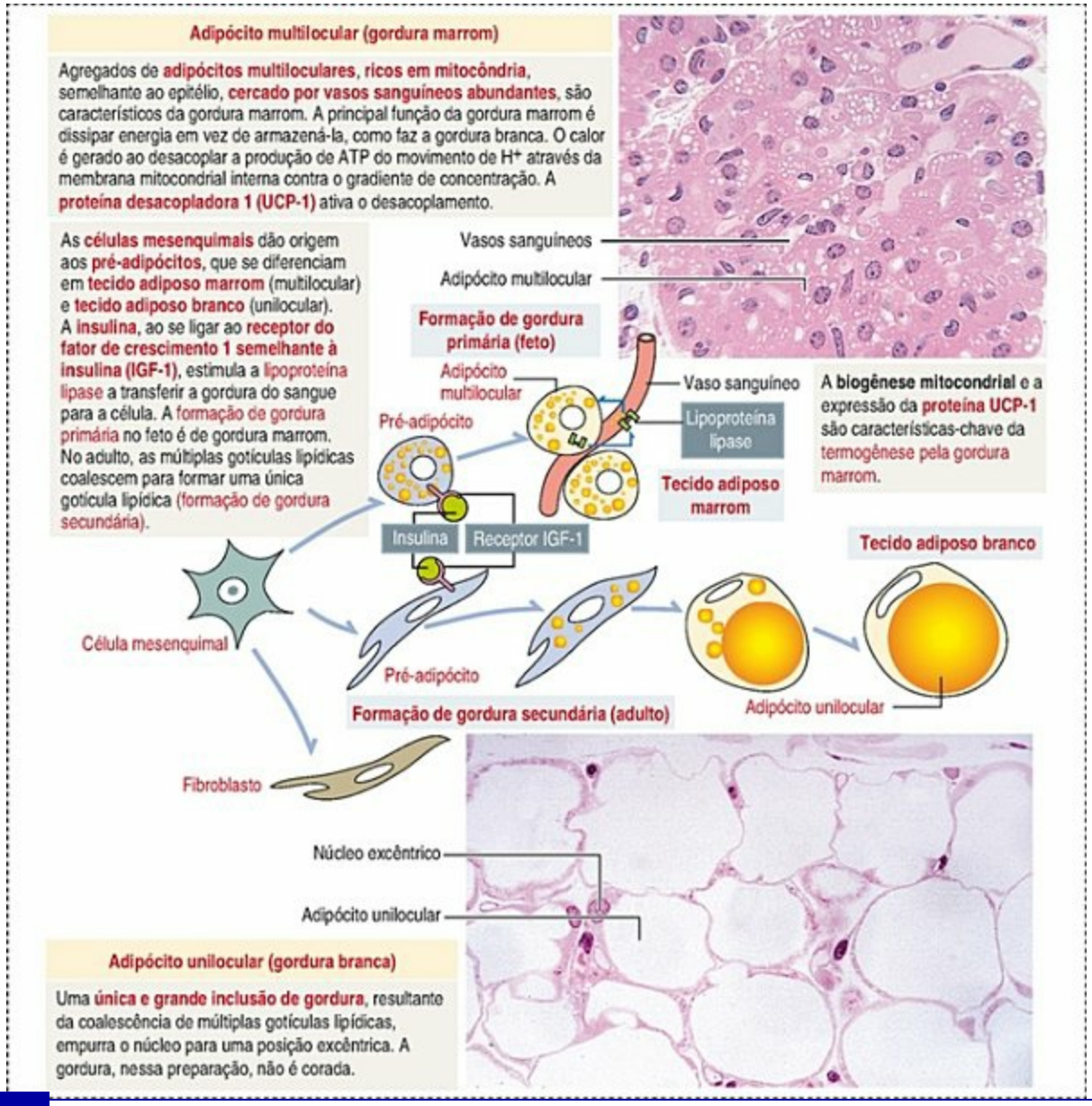


Figura 4-13 Adipogênese

As gotículas lipídicas contêm cerca de 95% de triglicerídeos ricos em caroteno, um pigmento lipossolúvel que confere à chamada gordura branca uma cor amarelada. **Cada gotícula lipídica está em contato direto com o citosol e não é cercada por citomembrana**. Portanto, as gotículas lipídicas podem ser classificadas como **inclusões** celulares (**Quadro 4-E**).

Quadro 4-E Gordura em cortes histológicos

- A gordura normalmente é dissolvida pelos solventes (xileno) utilizados durante a inclusão em parafina. Somente o núcleo e um halo citoplasmático estreito, cercado por espaço vazio central, pode ser visualizado.
- A gordura que é fixada e corada com o **tetróxido de ósmio** aparece em **marrom**. Esse reagente também é utilizado para a visualização da mielina rica em lipídios nos nervos (Cap. 8, Tecido Nervoso).
- As soluções alcoólicas dos corantes lipossolúveis (como **Sudan III** ou **Sudan black**) também podem ser utilizadas para a detecção de gordura em **cortes congelados**.

A **principal função do tecido adiposo branco é o armazenamento de energia**. Ao contrário do tecido adioso marrom, a gordura branca responde levemente ao frio e atua como **isolante**. O suprimento sanguíneo do tecido adiposo branco, principalmente os capilares, não é tão extenso como no tecido adiposo marrom. O tecido adiposo também isola o corpo contra a perda de calor, preenche os espaços e forma coxins em certas regiões anatômicas, funcionando como amortecedor de choques nas plantas dos pés, ao redor dos rins e na órbita ao redor dos olhos. A maioria do tecido adiposo se forma nos locais onde o tecido conjuntivo frouxo está presente, como na camada subcutânea — ou hipoderme — da pele.

O **armazenamento de lipídios** pelos adipócitos maduros é regulado pela **insulina** e pelas **prostaglandinas**. A **quebra e a liberação de lipídios** são reguladas pela **epinefrina**, pelo **glucagon** e pelo **hormônio adrenocorticotrópico** (**ACTH**) (Fig. 4-14). O tecido adiposo é inervado pelo sistema nervoso simpático.

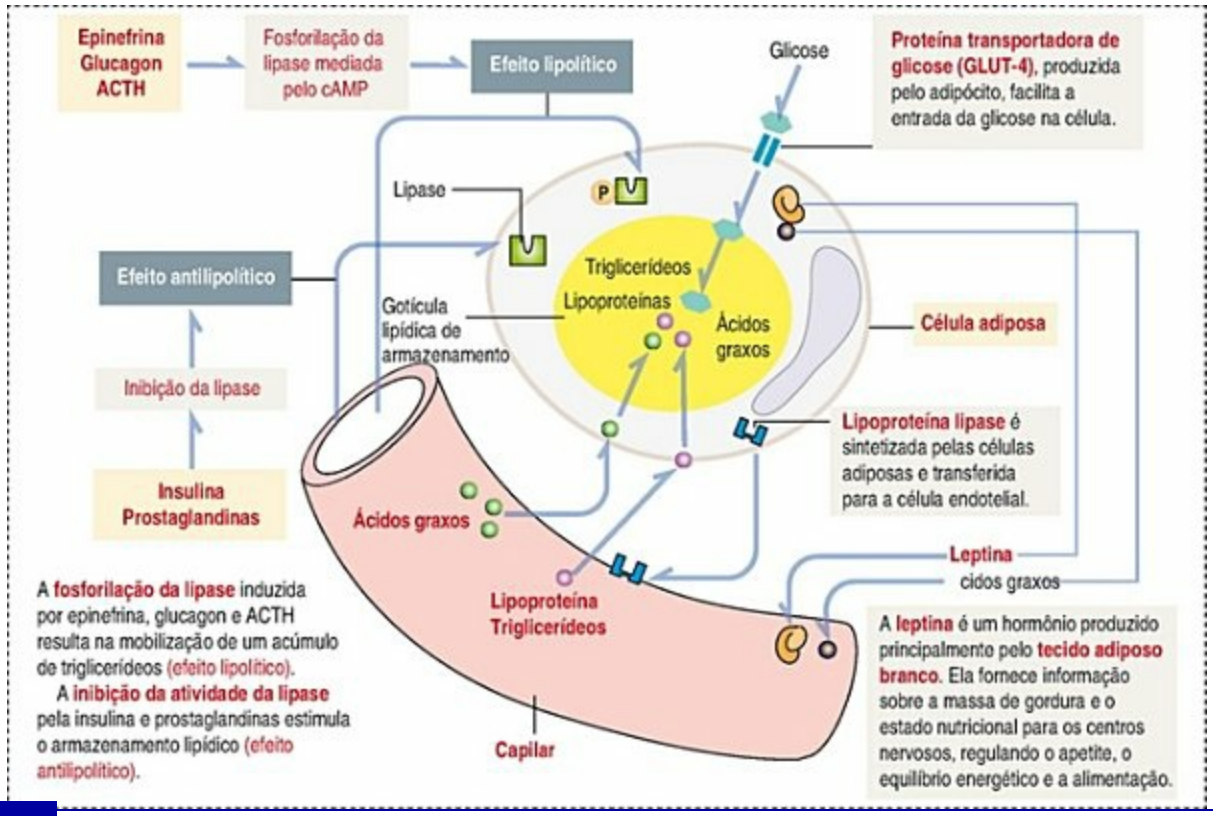


Figura 4-14 Regulação da função do adipócito

Os pré-adipócitos podem se diferenciar em **adipócitos** maduros **multiloculares** (do latim *multus*, muitos; *loculus*, lugar pequeno) **do tecido adiposo marrom** em fetos e recém-nascidos. O tecido adiposo marrom é encontrado no pescoço, nos ombros, nas costas e nas regiões perirrenal e para-aórtica do corpo. O tecido adiposo marrom é perdido em grande parte durante a infância. A gordura marrom é suprida por abundantes vasos sanguíneos e por fibras nervosas adrenérgicas simpáticas. O pigmento licopeno e a abundância de mitocôndrias, ricas em citocromos, conferem a esse tipo de

gordura uma cor acastanhada.

Como afirmado inicialmente, a principal função da gordura marrom é dissipar energia na forma de calor (termogênese) em ambientes frios, como mecanismo protetor em recém-nascidos. A termogênese nas células da gordura marrom possui dois requisitos (Fig. 4-13):

1. Biogênese mitocondrial
2. Expressão do transportador **proteína desacopladora-1** (**UCP-1**)

Como mencionado brevemente no Capítulo 2, Epitélio Glandular, em nossa discussão sobre os transportadores UCP na mitocôndria, a UCP-1 dissipa o gradiente de prótons estabelecido por meio da membrana mitocondrial interna quando os elétrons passam pela cadeia transportadora de elétrons. A termogênese ocorre porque a UCP-1 permite a reentrada de prótons contra o gradiente de concentração na matriz mitocondrial e desacopla a respiração da produção de ATP.

Significado clínico: obesidade

Obesidade é um distúrbio do desequilíbrio energético. Ela ocorre quando o consumo de energia excede o gasto energético. A proteção contra a obesidade, sem considerar o consumo energético, resulta em aumento nos níveis circulantes de triglicerídeos e acúmulo excessivo de gordura no fígado (**esteatose**). As atividades metabólicas dos adipócitos têm consequências clínicas muito significativas. Um aumento na adiposidade visceral está associado com maior risco de resistência à insulina (Cap. 19, Sistema Endócrino), **dislipidemia** (alteração nos níveis de gordura sanguínea) e doença cardiovascular.

Um dos produtos secretados pelos adipócitos é a **leptina**, uma proteína de 16 kDa codificada pelo **gene** *ob*. A leptina é liberada na circulação e atua perifericamente para regular o peso corporal. A leptina atua nos alvos hipotalâmicos envolvidos no apetite e no equilíbrio energético. Os camundongos deficientes em leptina (*ob/ob*) são obesos e inférteis. Ambas as condições são reversíveis com a administração de leptina.

O receptor de leptina nas células-alvo hipotalâmicas compartilha sequências homólogas com os receptores de citocinas. Durante a inflamação, a liberação das citocinas **interleucina 1** e **fator de necrose tumoral** α aumentam a leptina sérica, o que significa que a leptina interage com as citocinas para influenciar as respostas nas infecções e nas reações inflamatórias. As infecções, lesões e inflamações aumentam a expressão gênica da leptina e os níveis de proteína sérica. Como discutiremos a seguir, a leptina tem um papel na formação óssea.

CARTILAGEM

Semelhantemente aos fibroblastos e aos adipócitos, os **condroblastos** derivam de uma célula mesenquimal. Os condroblastos contêm lipídios e glicogênio, um REG bem desenvolvido (citoplasma basófilo) e Aparelho de Golgi. A proliferação dos condroblastos resulta no crescimento da cartilagem.

Como um tecido conjuntivo típico, a **cartilagem consiste em células e MEC cercadas por pericôndrio**. O pericôndrio é formado por uma camada de células indiferenciadas que podem se diferenciar em condroblastos.

Diferentemente do tecido conjuntivo típico, a cartilagem é **avascular** e as células recebem os nutrientes por difusão através da MEC. Em todas as idades, os condrócitos têm necessidades nutricionais significativas. Embora raramente se dividam na cartilagem adulta, eles sintetizam continuamente moléculas para renovar constantemente a MEC, em particular, os proteoglicanos (Fig. 4-15; **Quadro 4-F**).

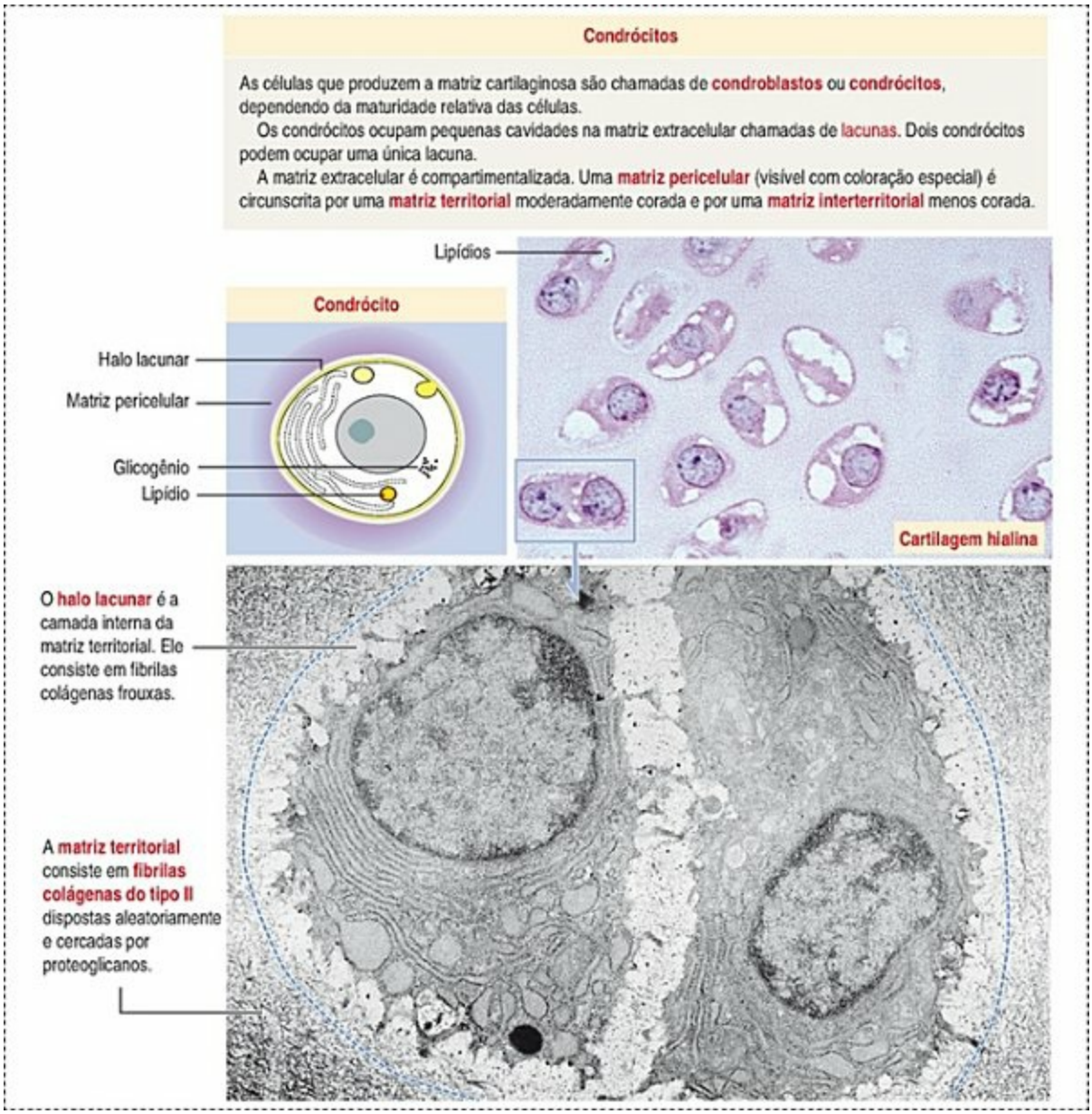


Figura 4-15 Condrócitos e a matriz cartilaginosa

Quadro 4-F Reparo da cartilagem após lesão

- A cartilagem possui modesta capacidade de reparo. As lesões cartilaginosas frequentemente resultam na formação de **cartilagem de reparo** a partir do pericôndrio.
- Essa cartilagem de reparo contém células indiferenciadas com potencial para se diferenciarem em condrócitos que sintetizam componentes da matriz cartilaginosa.
- A cartilagem de reparo possui uma matriz com composição intermediária entre a cartilagem hialina e a fibrosa (p. ex., ela contém colágenos tipos I e II).

Crescimento da cartilagem (condrogênese)

A cartilagem cresce por dois mecanismos (Figs. 4-16 e 4-17):

1. Por **crescimento intersticial** (a partir de condrócitos **dentro da cartilagem**; Fig. 4-16).
2. Por **crescimento aposicional** (a partir de células indiferenciadas **da superfície da cartilagem ou do pericôndrio**; Fig. 4-17).

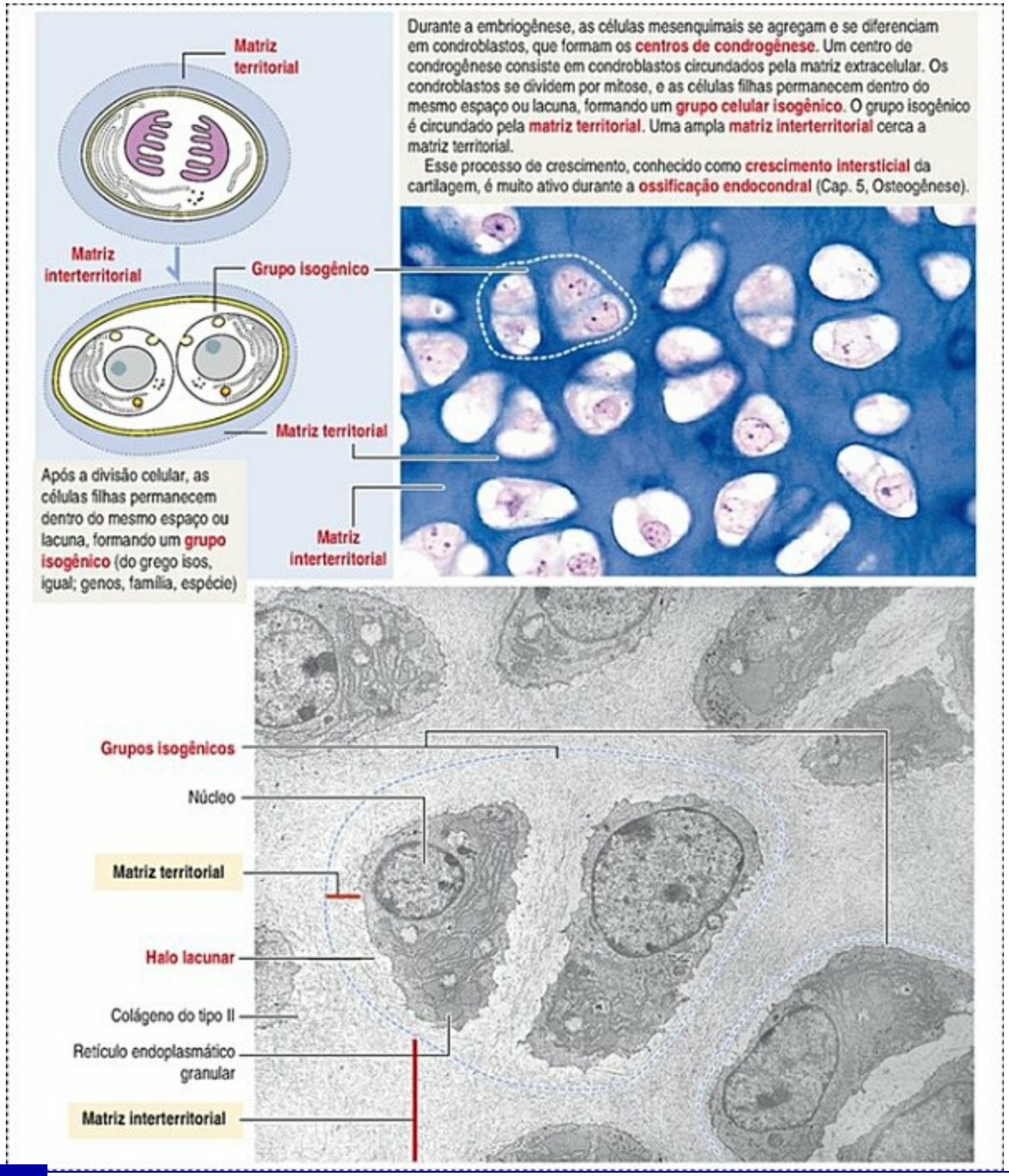


Figura 4-16 Condrogênese: crescimento intersticial

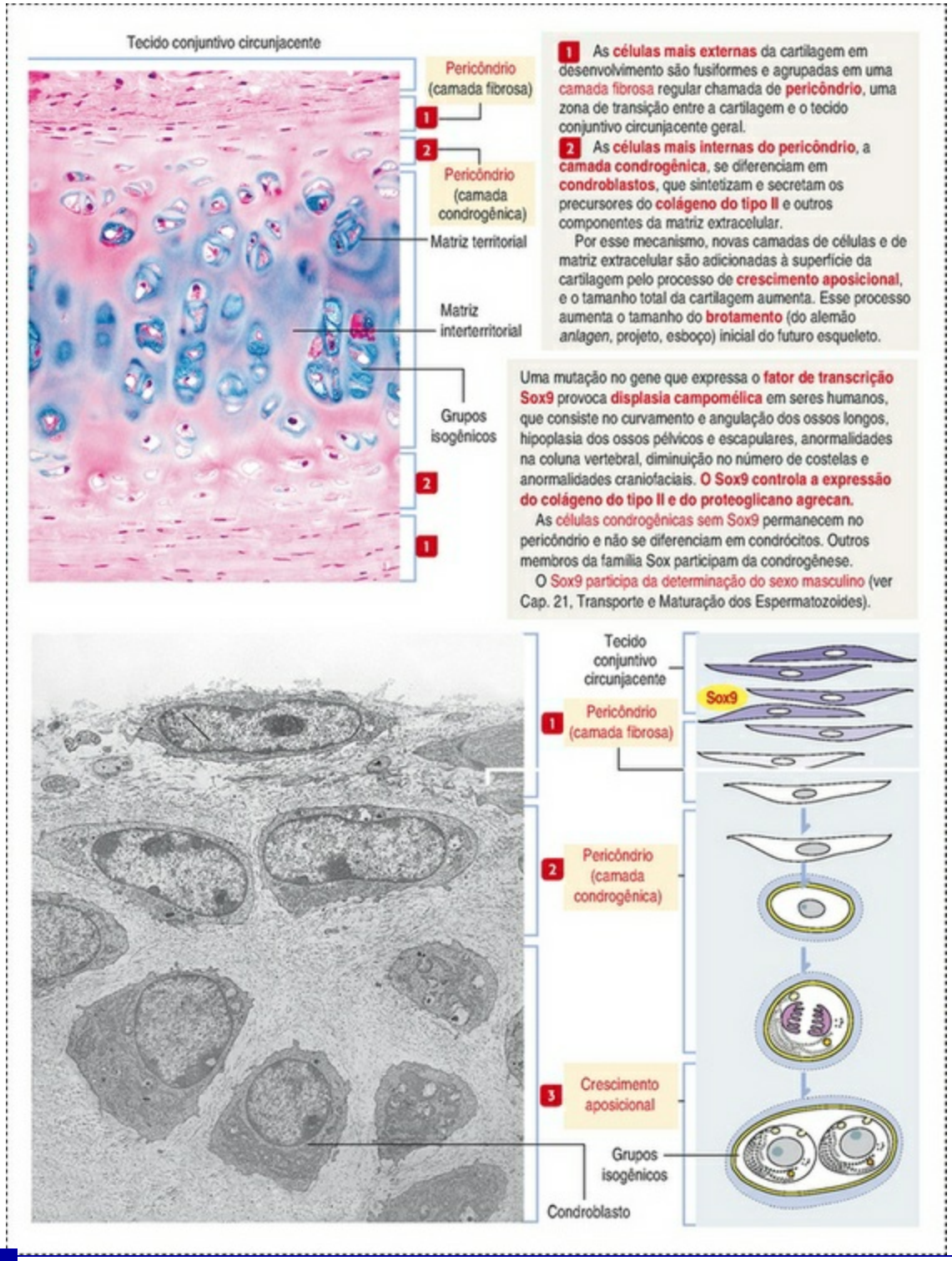


Figura 4-17 Condrogênese: crescimento aposicional

Durante a condrogênese, os condroblastos produzem e depositam fibras de **colágeno do tipo II** e MEC (**ácido hialurônico** e **GAGs**, principalmente condroitinsulfato e queratansulfato) até que os condroblastos estejam separados e presos dentro de espaços na matriz chamados de **lacunas** (do latim *lacuna*, pequeno lago). As células são então chamadas de **condrócitos**. O espaço entre o condrócito e a parede da lacuna observado nas preparações histológicas é um artefato de fixação.

A matriz em contato íntimo com cada condrócito forma uma estrutura semelhante a uma cesta, azulada (com hematoxilina e eosina), metacromática (Quadro 4-D) ou PAS-positiva, chamada de **matriz territorial**.

Cada grupo de condrócitos (conhecidos como **grupos isogênicos**) envolvido pela matriz territorial é separado por uma **matriz interterritorial** ampla, porém pouco corada.

Tipos de cartilagem

Existem três tipos principais de cartilagem (Fig. 4-18):

1. **Cartilagem hialina**
2. **Cartilagem elástica**
3. **Fibrocartilagem**

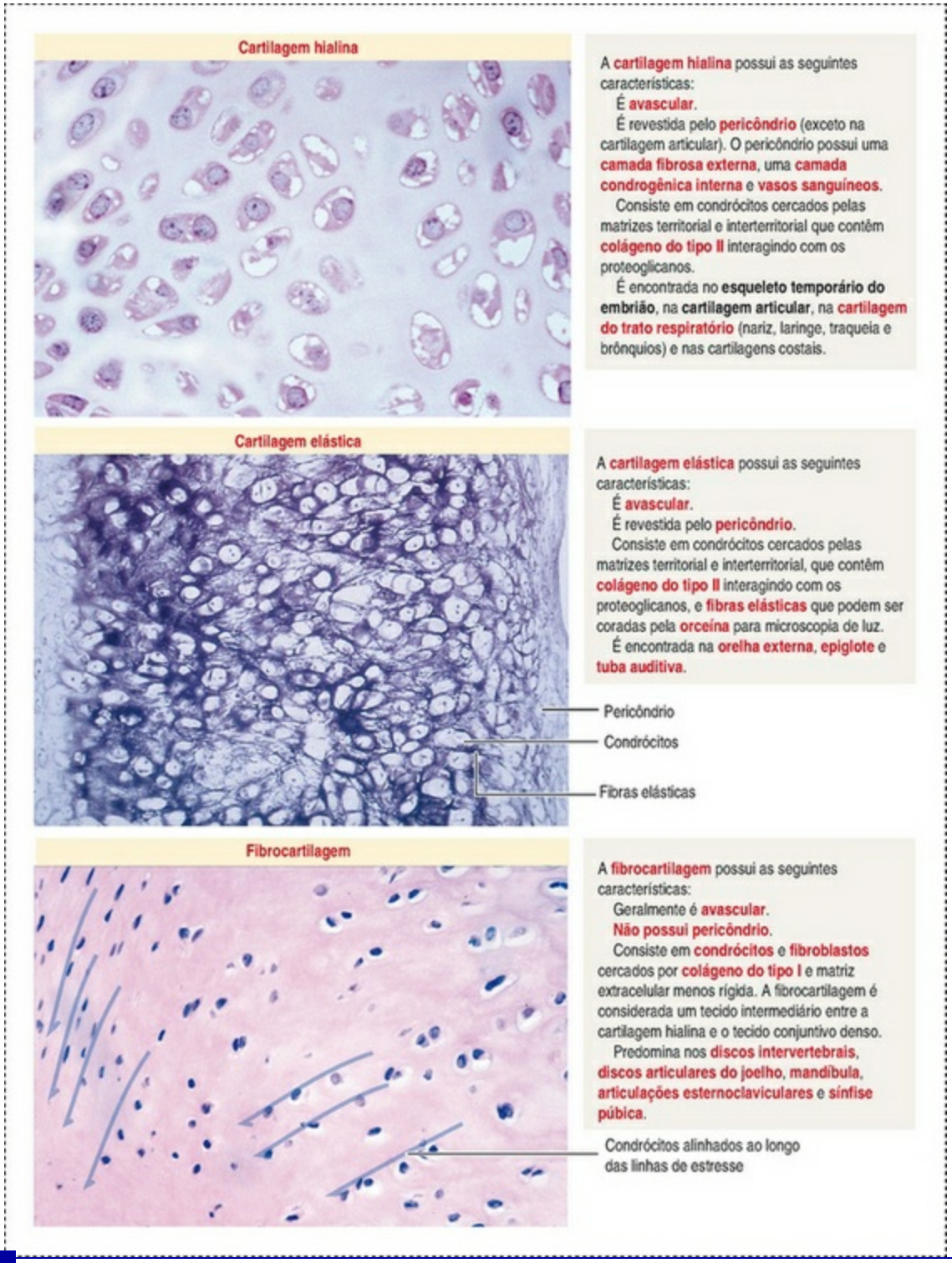


Figura 4-18 Tipos de cartilagem

A **cartilagem hialina** é a cartilagem mais encontrada nos seres humanos. Seu nome deriva do aspecto claro da matriz (do grego *hyalos*, vítreo).

No feto, a cartilagem hialina forma a maior parte do esqueleto, antes de ele ser reabsorvido e substituído por osso por meio de um processo conhecido como **ossificação endocondral**.

No adulto, a cartilagem hialina persiste na cartilagem nasal, laríngea, traqueobrônquica e costal. **A superfície articular das articulações sinoviais** (joelhos e ombros) **é de cartilagem hialina e não participa da ossificação endocondral**. As superfícies articulares não são revestidas por epitélio.

A cartilagem hialina contém:

1. **Células** (condrócitos)
2. **Fibras** (**colágeno do tipo II** sintetizado pelos condrócitos)
3. **MEC** (também sintetizada pelos condrócitos)

Os condrócitos possuem as características estruturais de uma célula secretora de proteína (REG e Aparelho de Golgi bem desenvolvidos e nucléolo grande) e armazenam lipídios e glicogênio no citoplasma. Os condrócitos são envoltos por uma matriz pericelular, circundada pelas matrizes territorial e interterritorial, respectivamente. Um halo lacunar separa a célula da matriz territorial.

A superfície da cartilagem hialina é revestida pelo **pericôndrio**, uma camada fibrocelular que é contínua com o periósteo do osso e que se mistura com o tecido conjuntivo circunjacente. **A cartilagem articular não possui pericôndrio**.

O pericôndrio consiste em duas camadas:

1. Uma **camada fibrosa externa**, que contém feixes de colágeno do tipo I e elastina.
2. Uma **camada interna**, chamada de **camada condrogênica**, formada por condrócitos achatados alinhados tangencialmente na margem da cartilagem.

A MEC contém ácido hialurônico, proteoglicanos (ricos nos GAGs condroitinsulfato e queratansulfato) e grande conteúdo de água (70% a 80% do seu peso). O **agrecan** é um grande proteoglicano característico da cartilagem (**Quadros 4-G** e **4-H**).

Quadro 4-G Reparo da cartilagem após lesão

- A matriz extracelular especializada da cartilagem hialina possui função dupla:
 1. Ela atua como **amortecedor**, por causa de sua rigidez e elasticidade.
 2. Ela fornece uma **superfície lubrificada para as articulações móveis**.

 O líquido de lubrificação (ácido hialurônico, imunoglobulinas, enzimas lisossomais, colagenase em particular e glicoproteínas) é produzido pelo **revestimento sinovial da cápsula da articulação**.

- A análise do **líquido sinovial** é valiosa no diagnóstico da doença articular.

Quadro 4-H Como os condrócitos sobrevivem

- Na **cartilagem**, os condroblastos e os condrócitos são mantidos pela difusão de nutrientes e metabólitos por meio da **fase aquosa da matriz extracelular**.
- No **osso**, os depósitos de sais de cálcio na matriz impedem a difusão de solutos solúveis, que, assim, devem ser transportados dos vasos sanguíneos para os osteócitos através dos **canalículos** (ver Osso).

O **fator de transcrição Sox9** é necessário para a expressão dos componentes da MEC específicos da cartilagem, como o colágeno do tipo II e o proteoglicano agrecan. O Sox9 ativa a expressão de colágeno pelo gene *COL2A1*. Ausência da expressão de Sox9 impede que a camada condrogênica se diferencie em condrócitos. As mutações no gene *Sox9* provocam o raro e grave nanismo chamado de **displasia campomélica** (Fig. 4-17).

A estrutura da **cartilagem elástica** é semelhante à da cartilagem hialina, com a diferença de que a MEC contém **fibras elásticas** em abundância sintetizadas pelos condrócitos. A cartilagem elástica é encontrada na aurícula da orelha externa, em grande parte da epiglote e em algumas cartilagens da laringe. A matriz especializada da cartilagem apresenta notável flexibilidade e a capacidade de recuperar a sua forma original após deformação.

Distintamente da cartilagem hialina, a **fibrocartilagem** é opaca, a matriz contém **fibras de colágeno do tipo I**, a **MEC possui baixa concentração de proteoglicanos e água**, e **não possui pericôndrio**.

A fibrocartilagem possui grande resistência à tração e forma parte do disco intervertebral, da sínfise púbica e dos locais de inserção dos tendões e ligamentos no osso.

Algumas vezes é difícil distinguir a fibrocartilagem do tecido conjuntivo denso modelado de algumas regiões dos tendões e ligamentos. A fibrocartilagem é distinguida pelos **condrócitos característicos no interior das lacunas, formando pequenas colunas** (em contraste com os fibroblastos ou fibrócitos achatados sem lacunas, circundados pelo tecido conjuntivo denso e a MEC).

OSSO

O osso é um tecido conjuntivo rígido, inflexível, no qual a MEC tornou-se impregnada com sais de cálcio e fosfato por um processo chamado de mineralização. O osso é altamente vascularizado e muito ativo metabolicamente.

As funções do osso são:

1. **Sustentação e proteção para o corpo e seus órgãos**
2. **Reservatório para íons de cálcio e fosfato**

Estrutura macroscópica do osso maduro

Com base no seu aspecto macroscópico (Fig. 4-19), duas formas de osso são distinguidas:

1. Osso compacto ou denso

2. Osso esponjoso ou trabecular

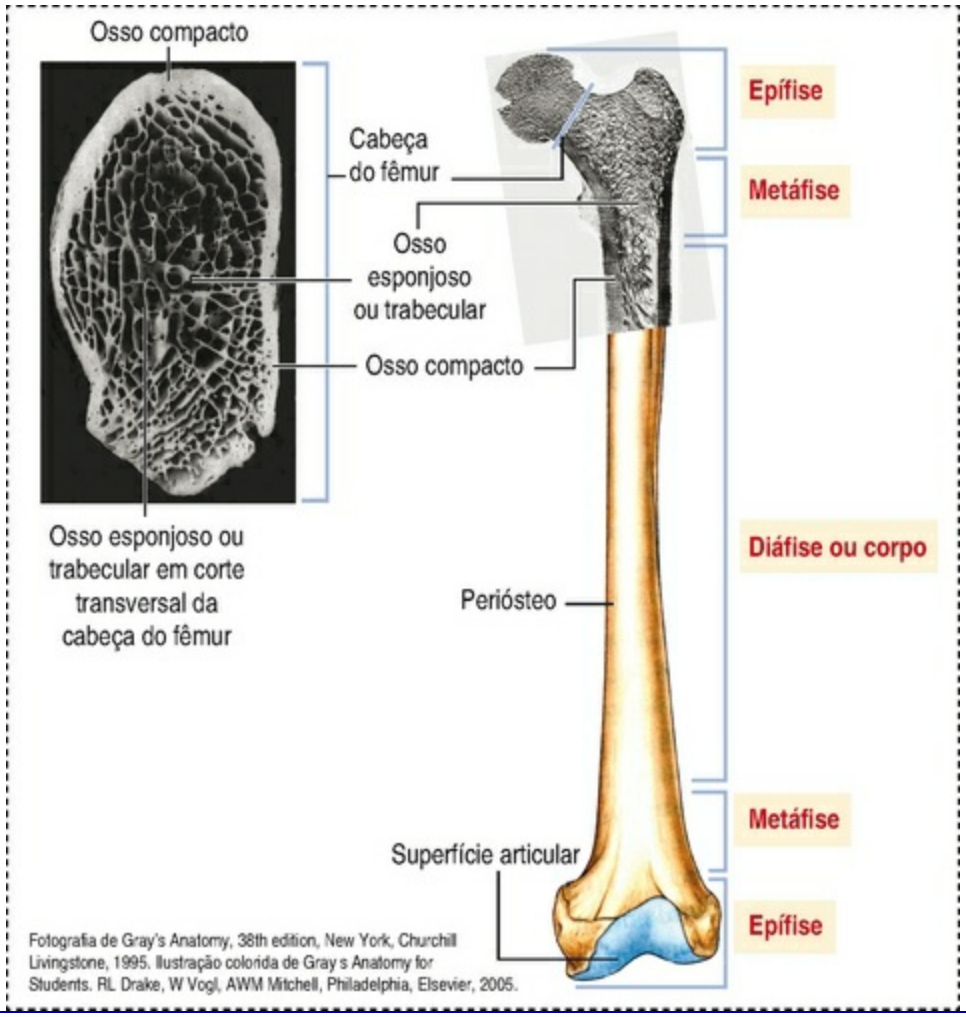


Figura 4-19 Arquitetura geral de um osso longo

O osso compacto aparece como massa sólida. O osso esponjoso consiste em uma rede de espículas ósseas ou trabéculas que delimitam espaços ocupados pela medula óssea.

Nos ossos longos, como o fêmur, o **corpo** ou **diáfise** consiste em osso compacto formando um cilindro oco com espaço medular central, chamado de **cavidade medular**.

As extremidades dos ossos longos, chamadas de **epífises**, consistem em osso esponjoso revestido por uma fina camada de osso compacto. Durante o crescimento do indivíduo, as epífises são separadas da diáfise por uma **placa epifisária** cartilaginosa, conectada à diáfise por osso esponjoso. Uma delgada região de transição, chamada de **metáfise**, conecta a epífise e a diáfise. A placa epifisária e o osso esponjoso adjacente representam a zona de crescimento, responsável pelo aumento do crescimento do osso em comprimento.

As **superfícies articulares**, nas extremidades dos ossos longos, são revestidas por cartilagem hialina, a **cartilagem articular**. Exceto nas superfícies articulares e nos locais de inserção dos tendões e ligamentos, a maioria dos ossos é revestida pelo **periósteo**, uma camada de tecido conjuntivo especializado com potencial osteogênico.

A cavidade medular da diáfise e os espaços no interior do osso esponjoso são revestidos pelo **endósteo**, também com potencial osteogênico.

Estrutura microscópica do osso maduro

Dois tipos de ossos são identificados com base na organização microscópica das fibras colágenas:

1. **Osso lamelar**, típico do osso maduro, apresenta **alinhamento regular das fibras colágenas**. Esse osso é mecanicamente forte e é formado lentamente.
2. **Osso não lamelar** (**imaturo**), observado no osso em desenvolvimento, é caracterizado por **alinhamento irregular das fibras colágenas**. Esse osso é mecanicamente fraco, formado rapidamente e substituído pelo osso lamelar. O osso não lamelar é produzido durante o reparo de uma fratura óssea.

O **osso lamelar** consiste em **lamelas**, amplamente constituídas de **matriz óssea**, uma substância mineralizada depositada em camadas ou lamelas, e osteócitos, cada um ocupando uma cavidade ou **lacuna** com **canalículos** radiais e ramificados que penetram nas lamelas das lacunas adjacentes. O osso lamelar apresenta quatro padrões distintos (Fig. 4-20):

1. Os ***osteons*** ou **sistemas haversianos**, formados por lamelas dispostas concentricamente ao redor de um canal vascular longitudinal.
2. As **lamelas intersticiais**, observadas entre os *osteons* e separadas deles por uma fina camada conhecida como **linha cimentante**.
3. As **lamelas circunferenciais externas**, visualizadas na superfície externa do osso compacto, abaixo do periósteo.
4. As **lamelas circunferenciais internas**, observadas na superfície interna subjacente

ao endósteo.

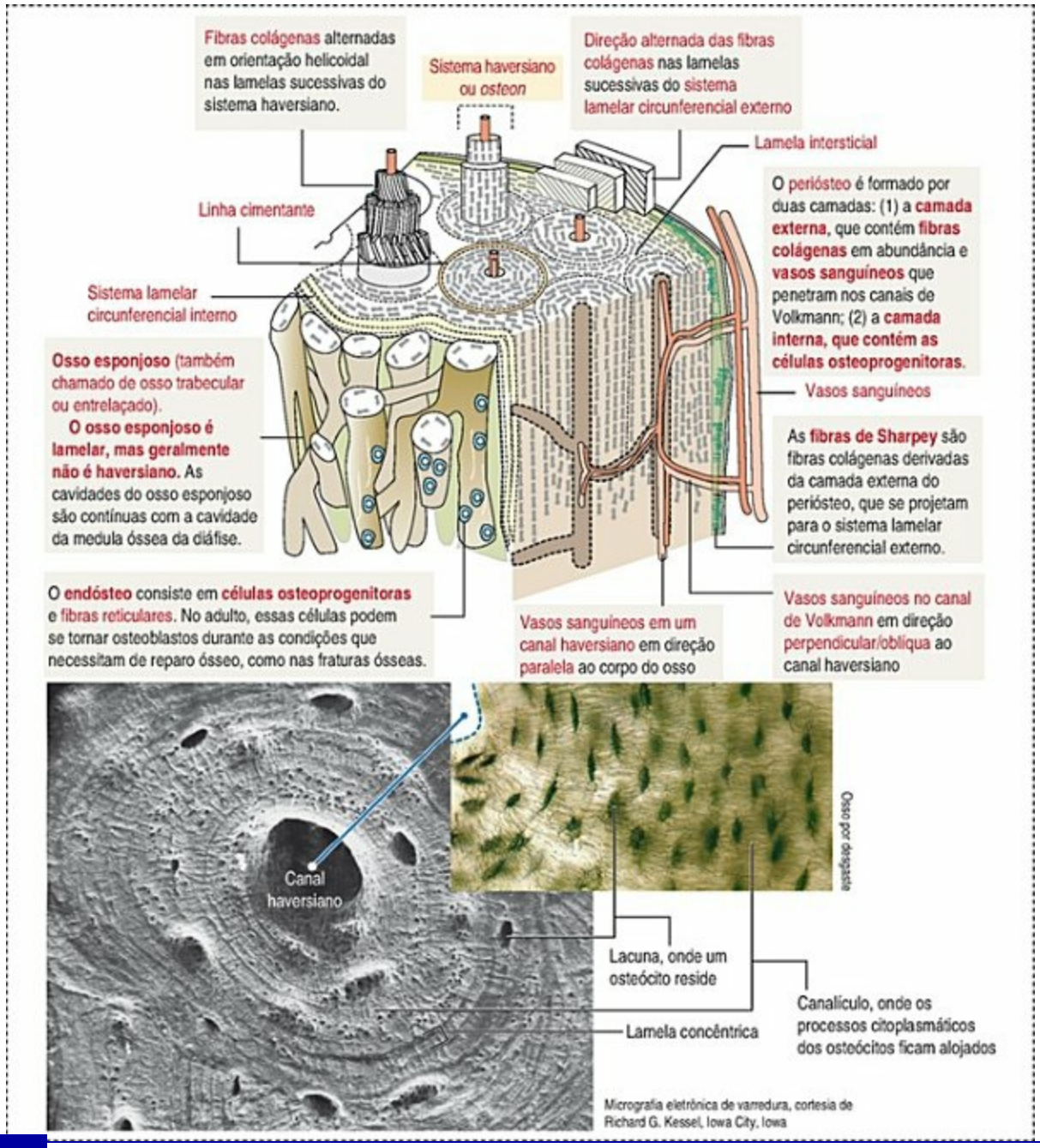


Figura 4-20 Sistema haversiano ou *osteon*

Os **canais vasculares** no osso compacto possuem duas orientações em relação às estruturas lamelares:

1. Os capilares longitudinais e as vênulas pós-capilares, seguindo no centro do *osteon*, no interior de um espaço conhecido como **canal haversiano** (Figs. 4-20 a 4-22).
2. Os canais haversianos são conectados uns aos outros por canais transversais ou oblíquos conhecidos como **canais de Volkmann**, contendo vasos sanguíneos derivados da medula óssea e alguns do periósteo.

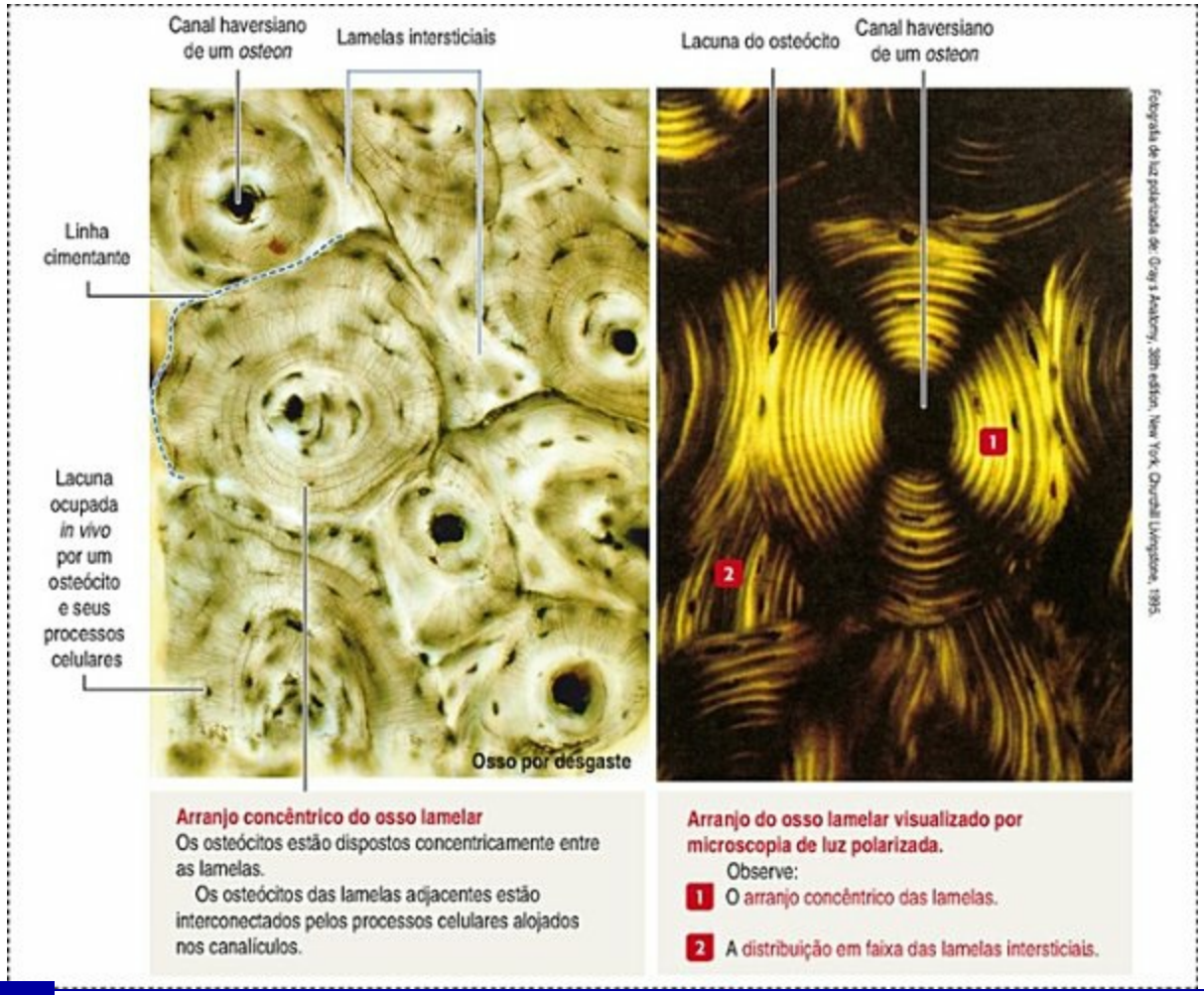


Figura 4-21 Organização do osso compacto: *osteon*

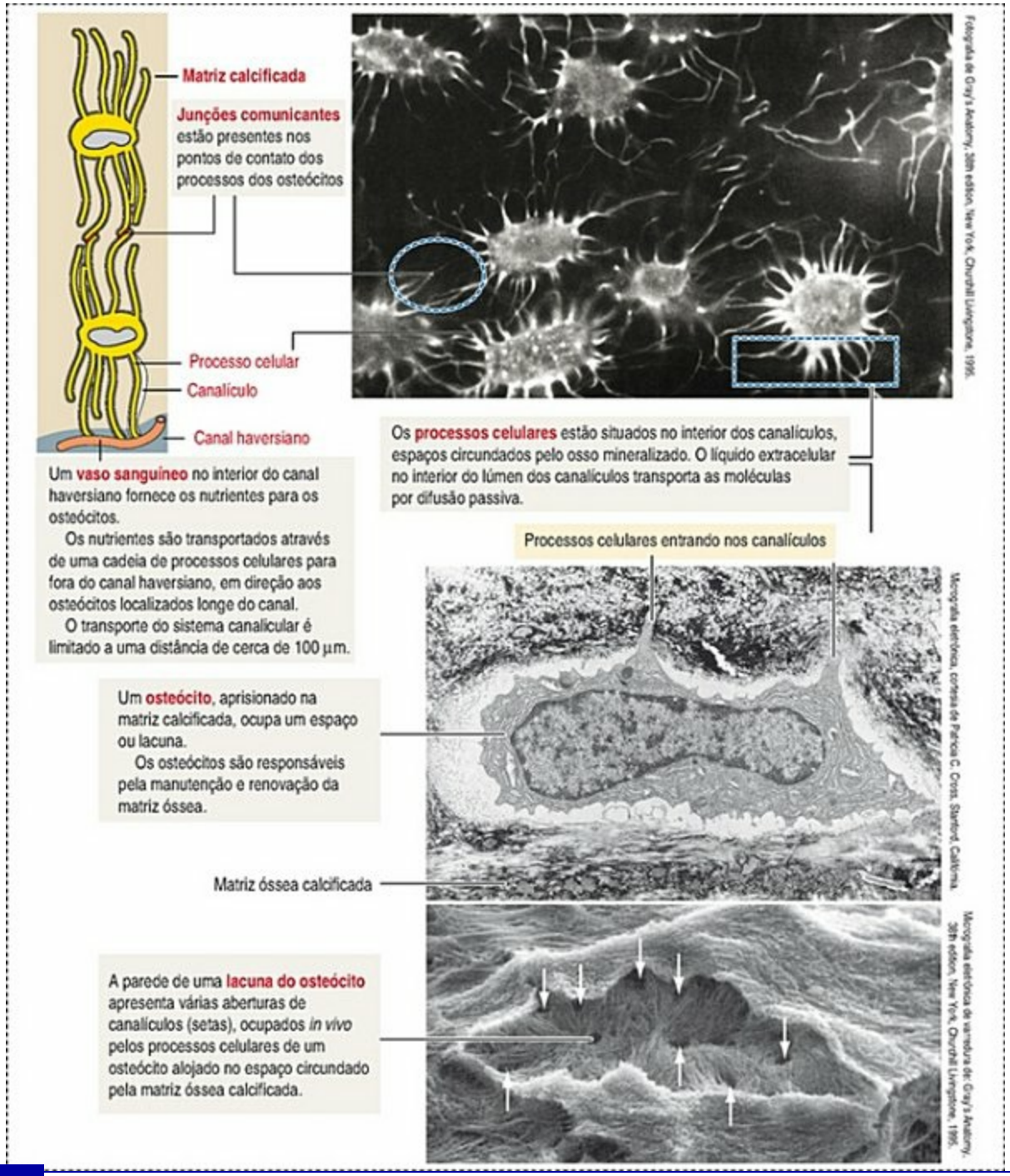


Figura 4-22 Osteócitos são conectados entre si por meio de processos celulares

Periósteo e endósteo

Durante o crescimento embrionário e pós-natal, o periósteo consiste em uma **camada interna de células formadoras de osso** (**osteoblastos**) em contato direto com o osso. A camada interna é a **camada osteogênica**. No adulto, o periósteo contém células inativas do tecido conjuntivo que retêm o seu potencial osteogênico no caso de lesão óssea ou reparo ósseo.

A **camada externa** é rica em vasos sanguíneos; alguns deles entram nos canais de

Volkmann e em espessas fibras colágenas de ancoragem, chamadas de **fibras de Sharpey**, que penetram profundamente nas lamelas circunferenciais externas do osso (Fig. 4-20).

O **endósteo** consiste em células pavimentosas e em fibras do tecido conjuntivo que revestem as paredes esponjosas que abrigam a medula óssea e se estendem para todas as cavidades do osso, incluindo os canais haversianos.

Matriz óssea

A **matriz óssea** consiste em componentes orgânicos (35%) e inorgânicos (65%). A matriz óssea orgânica contém **fibras de colágeno do tipo I** (90%); **proteoglicanos**, enriquecidos em **condroitinsulfato**, **queratansulfato** e **ácido hialurônico**; e **proteínas não colagenosas**. O **componente inorgânico do osso** é representado predominantemente pelos depósitos de **fosfato de cálcio** com as características cristalinas da **hidroxiapatita**. Os cristais são distribuídos ao longo do comprimento das fibras colágenas por meio de um processo de associação auxiliado pelas proteínas não colagenosas.

O **colágeno do tipo I** é a proteína predominante da matriz óssea. No osso lamelar maduro, as fibras colágenas possuem um arranjo altamente organizado com mudanças da sua orientação de acordo com o eixo do canal haversiano nas lamelas concêntricas sucessivas (Fig. 4-20).

As **proteínas não colagenosas da matriz** incluem **osteocalcina**, **osteopontina** e **osteonectina**, sintetizadas pelos osteoblastos e com propriedades específicas na mineralização do osso.

A síntese da osteocalcina e da osteopontina aumenta após a estimulação com o metabólito ativo da vitamina D, o 1α,25-di-hidroxicolecalciferol. A osteocalcina inibe a função do osteoblasto.

A osteonectina não é um produto exclusivo do osteoblasto e está presente em tecidos que sofrem remodelamento e morfogênese.

A sialoproteína óssea também é um componente da matriz óssea.

Como discutiremos a seguir em mais detalhes, a **osteoprotegerina**, o **RANKL** e o **fator estimulador de colônia de macrófagos** são produtos dos osteoblastos

necessários para a regulação da diferenciação dos osteoclastos.

Componentes celulares do osso

O osso em crescimento ativo contém células de duas linhagens diferentes:

1. A **linhagem osteoblástica**, que inclui as células osteoprogenitoras e os seus derivados, os osteoblastos e os osteócitos.
2. A **linhagem osteoclástica**

As **células osteoprogenitoras** são de **origem mesenquimal** e possuem as propriedades de **células-tronco**: **potencial para proliferação** e **capacidade para diferenciação**. As células osteoprogenitoras dão origem aos osteoblastos por meio de um mecanismo regulador que envolve fatores de crescimento e de transcrição, e estão presentes na camada interna do periósteo e do endósteo. As células osteoprogenitoras persistem por toda a vida pós-natal como células ósseas de revestimento; elas são reativadas no adulto durante o reparo de fraturas ósseas e outras lesões.

Os osteoblastos se diferenciam em osteócitos após serem aprisionados dentro das lacunas no interior da matriz mineralizada produzida por eles. Sua diferenciação envolve a participação de dois fatores de transcrição: Cbfa1/Runx2 e osterix (**Quadro 4-I**).

Quadro 4-I Como os osteócitos se diferenciam

- O processo de diferenciação do osteoblasto em osteócito necessita da ativação de dois fatores de transcrição: **Cbfa1/Runx2** (para o fator de ligação-centro a1/proteína homeodomínio runt 2) e **osterix**.
- Já vimos que a condrogênese envolve o fator de transcrição **Sox9** (Fig. 4-17). Discutiremos no Capítulo 5, Osteogênese, que o Cbfa1/Runx2 controla a conversão dos condrócitos em proliferação para condrócitos hipertróficos, um evento que é impedido pelo Sox9.
- Os fatores de transcrição Sox9, Cbfa1/Runx2 e osterix (o último específico para a diferenciação de osteoblasto em osteócito) têm papéis críticos no desenvolvimento do esqueleto.
- As mutações nos genes que codificam esses fatores de transcrição são a base genética das doenças esqueléticas. Por exemplo, ausência total da expressão do gene *Cbfa1/Runx2* determina que todo o esqueleto consiste somente em cartilagem.

A linhagem osteoclástica deriva de uma linhagem de monócito-macrófago na medula óssea.

Osteoblastos e osteócitos

Os osteoblastos são células de aparência epitelial com forma cúbica ou colunar, formando uma monocamada que reveste todos os locais de formação óssea ativa. Os osteoblastos são células altamente polarizadas: eles depositam **osteoide**, a **matriz orgânica não mineralizada do osso**, ao longo da interface osteoblasto-osso. Os osteoblastos iniciam e controlam a mineralização subsequente do osteoide.

Em micrografias eletrônicas, os osteoblastos apresentam as características típicas de células ativamente engajadas na síntese, glicosilação e secreção de proteínas. Seus produtos específicos são **colágeno do tipo I**, **osteocalcina**, **osteopontina** e **sialoproteína óssea** (Fig. 4-23). Os osteoblastos apresentam forte reação citoquímica para a **fosfatase alcalina** que desaparece quando as células tornam-se embebidas na matriz como osteócitos. Além disso, os osteoblastos produzem fatores de crescimento, em particular os membros da **família de proteínas morfogenéticas ósseas**, com atividades osteoindutivas.

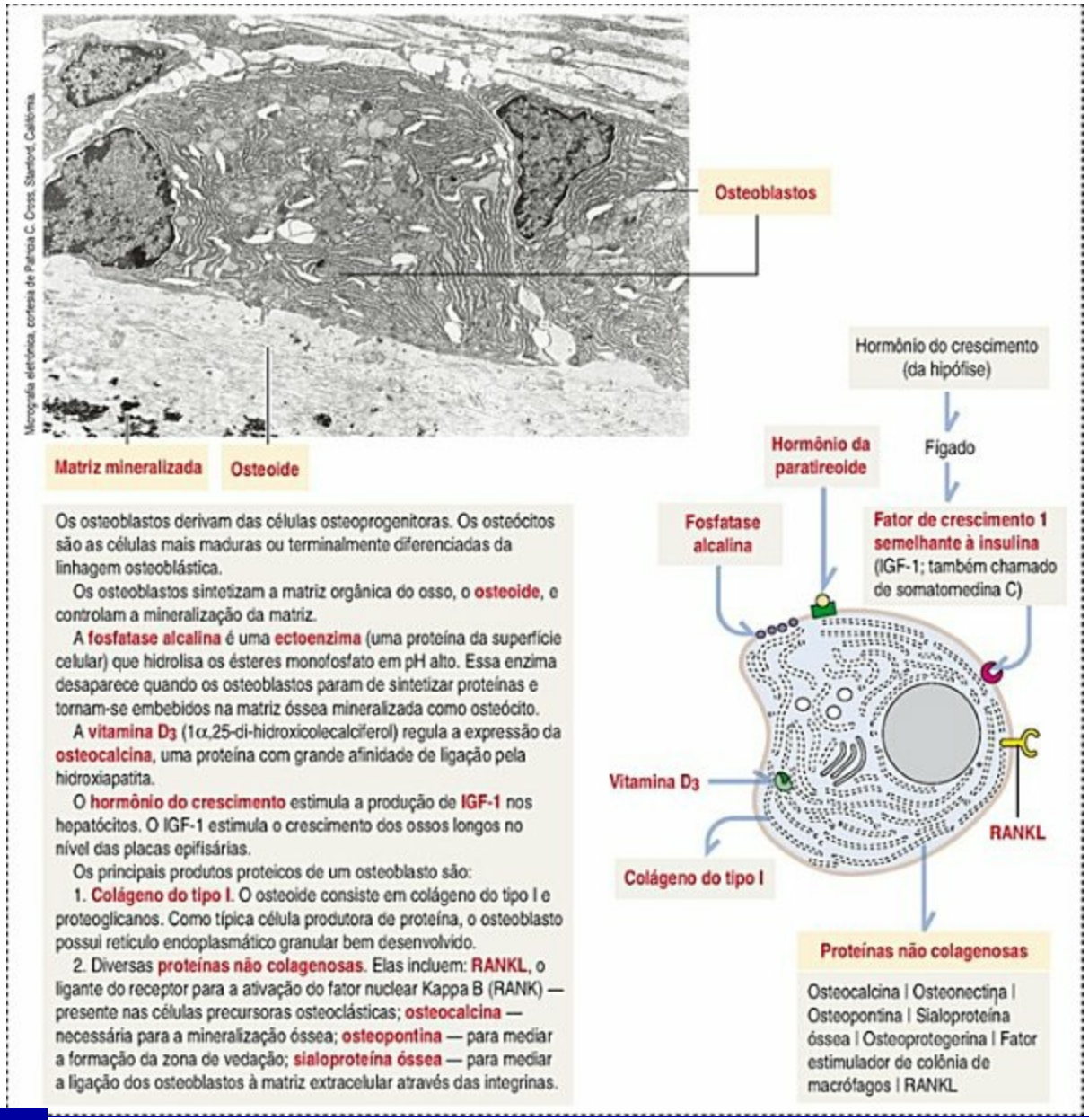


Figura 4-23 Função do osteoblasto

Quando a formação óssea está completa, os osteoblastos se achatam e se transformam em osteócitos. Os osteócitos são células altamente ramificadas, com o seu corpo ocupando pequenos espaços entre as lamelas, chamados de **lacunas**. Pequenos canais, os **canalículos**, percorrem através das lamelas e interconectam as lacunas vizinhas. Os processos celulares adjacentes, encontrados no interior dos canalículos, são conectados por **junções comunicantes** (Fig. 4-22). Os nutrientes se difundem a partir dos vasos sanguíneos vizinhos, localizados no interior do canal haversiano, através dos canalículos nas lacunas. Como se pode ver, a densa rede de osteócitos depende não somente da comunicação intracelular através das junções comunicantes, mas também da mobilização de nutrientes e de moléculas de sinalização ao longo do ambiente extracelular, facilitada pelos canalículos que percorrem lacuna a lacuna.

A vida de um osteócito depende desse processo de difusão dos nutrientes, e a vida da matriz óssea depende dos osteócitos. Os osteócitos podem permanecer vivos por anos se o fornecimento vascular for contínuo.

No osso compacto, 4 a 20 lamelas estão dispostas concentricamente ao redor do canal haversiano; este contém um vaso sanguíneo, um capilar ou uma vênula pós-capilar.

Significado clínico: diferenciação do osteoblasto para osteócito

Uma célula mesenquimal pluripotente é a precursora dos osteoblastos, assim como das células musculares, adipócitos, fibroblastos e condroblastos.

A diferenciação do osteoblasto é controlada por fatores de crescimento e de transcrição. Vários membros da **família de proteínas morfogenéticas ósseas** (**BMP**) e o **fator de crescimento transformante** β podem regular o desenvolvimento embrionário e a diferenciação do osteoblasto.

Genes osteoblasto-específicos modulam a diferenciação da progênie do osteoblasto (Fig. 4-24): ***Cbfa1/Runx2*** (um membro da família do fator de ligação-centro) codifica um **fator de transcrição** que induz a diferenciação dos osteoblastos e controla a expressão de osteocalcina. O Cbfa1/Runx2 é o mais precoce e específico indicador de osteogênese, e sua expressão é induzida pela **BMP7**, seguido pela expressão de osteocalcina e osteopontina. A **osteocalcina** é uma proteína secretora específica, expressa somente nos osteoblastos terminalmente diferenciados sob o controle do Cbfa1/Runx2 (**Quadro 4-I**).

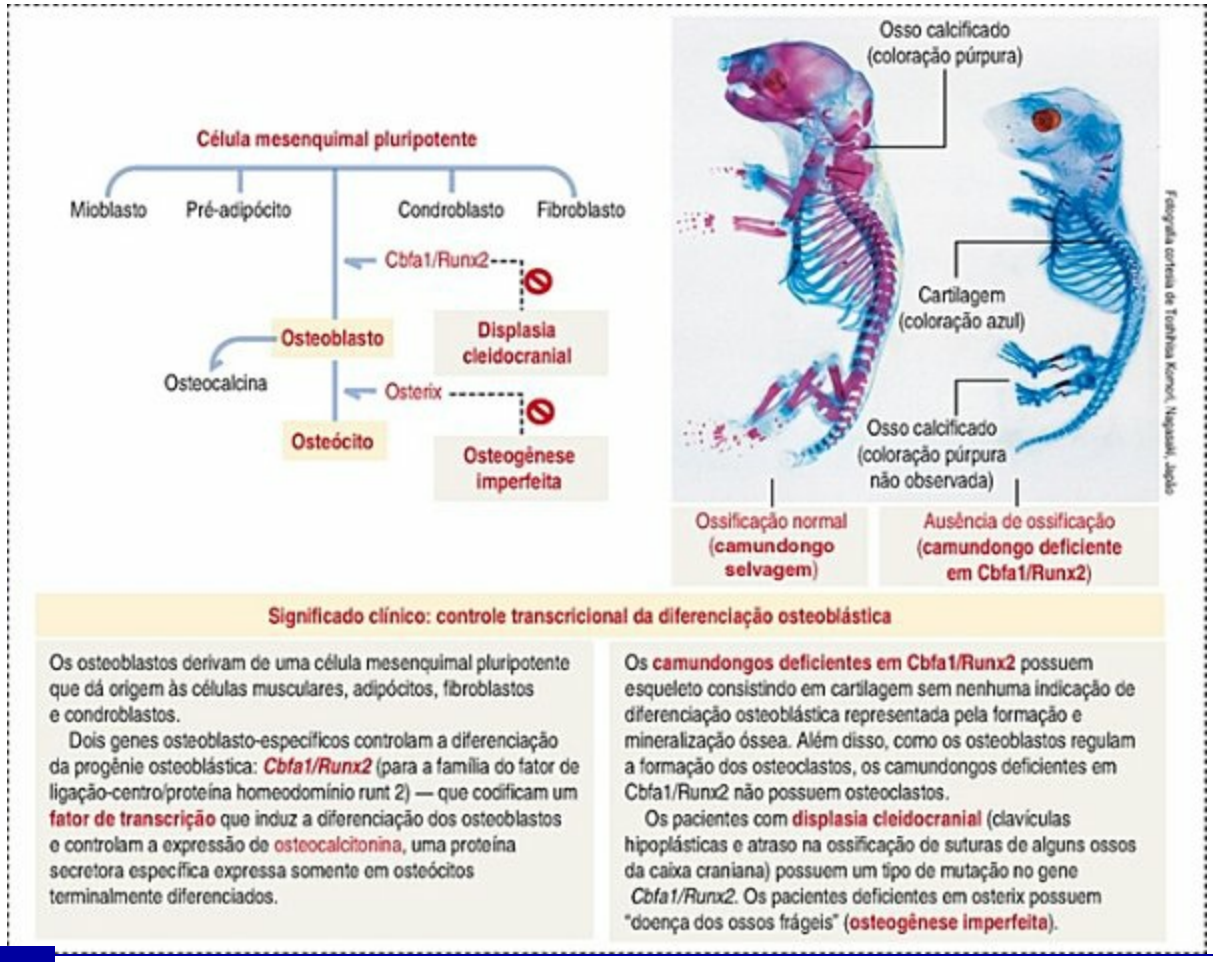


Figura 4-24 Diferenciação osteoblástica

Camundongos deficientes em Cbfa1/Runx2 se desenvolvem a termo e possuem esqueleto constituído de cartilagem. Não existe indicação de diferenciação osteoblástica ou de formação óssea nesses camundongos. Além disso, os camundongos deficientes em Cbfa1/Runx2 não possuem osteoclastos. Como discutiremos mais adiante, os osteoblastos produzem proteínas que regulam a formação dos osteoclastos.

Consistente com as observações esqueléticas nos camundongos deficientes em Cbfa1/Runx2, existe uma condição em humanos conhecida como **displasia cleidocranial** (**DCC**). A DCC é caracterizada por clavículas hipoplásticas, atraso na ossificação de suturas de alguns ossos da caixa craniana e mutações no gene *Cbfa1/Runx2*.

A **leptina**, um peptídeo sintetizado pelos **adipócitos** com afinidade de ligação pelo seu receptor no hipotálamo, regula a formação óssea por meio de um mecanismo central. Embora os detalhes do mecanismo de controle leptina-hipotálamo ainda não sejam conhecidos, camundongos deficientes em leptina ou em seus receptores apresentam massa óssea consideravelmente maior do que os camundongos selvagens.

De fato, os pacientes com **lipodistrofia** (ausência de adipócitos e gordura branca) exibem **osteoesclerose** (aumento da calcificação óssea) e crescimento ósseo acelerado.

Osteoclastos

Os **osteoclastos** não pertencem à linhagem celular osteoprogenitora. Em vez disso, os osteoclastos derivam da **linhagem celular progenitora de monócito-macrófago** na medula óssea, o que diverge da **via progenitora osteoclástica**.

As células precursoras dos osteoclastos são **monócitos** que chegam ao osso através da circulação sanguínea e se fusionam em células multinucleadas com até 30 núcleos, formando os osteoclastos por meio de um processo regulado pelos osteoblastos e pelas células do estroma da medula óssea.

Após se ligar à matriz óssea-alvo, os osteoclastos produzem um ambiente ácido isolado necessário para a reabsorção óssea. A reabsorção óssea envolve, primeiro, a dissolução dos componentes inorgânicos do osso (**desmineralização óssea**) mediada pela H^+-ATPase (adenosina trifosfatase) no interior do ambiente ácido, seguida pela degradação enzimática da matriz orgânica (colágeno do tipo I e proteínas não colagenosas) pela protease catepsina K.

Os osteoclastos têm um papel essencial no **remodelamento ósseo e na renovação óssea**. Esse processo envolve a remoção da matriz óssea em vários locais, seguida pela sua substituição com novo osso pelos osteoblastos.

O osteoclasto é uma célula grande (até 100 μm de diâmetro) e altamente polarizada que ocupa uma concavidade rasa chamada de **lacuna de Howship** ou **compartimento subosteoclástico** (Figs. 4-25 e 4-26).

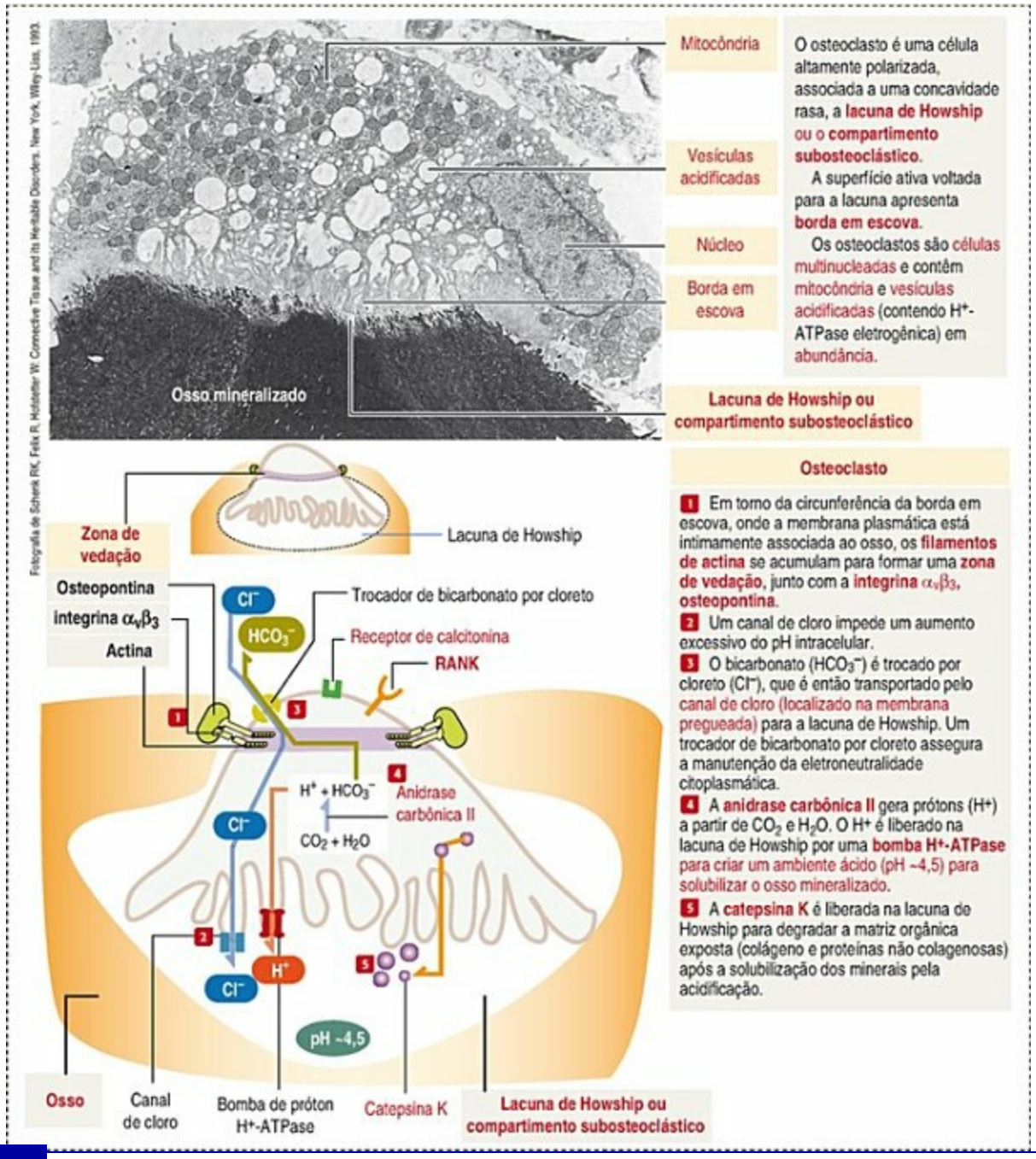


Figura 4-25 Função do osteoclasto

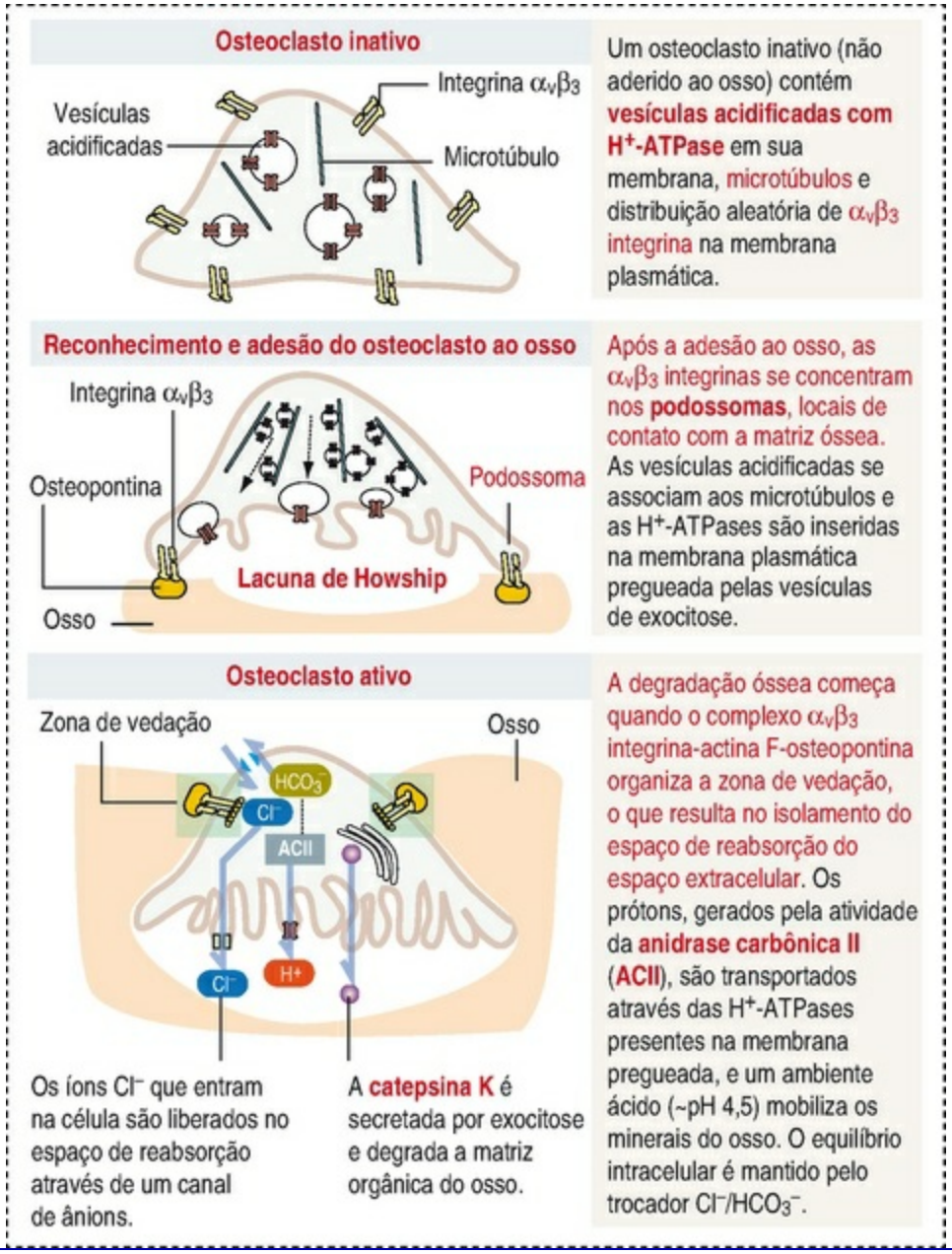


Figura 4-26 Diferenciação osteoclástica

O citoplasma do osteoclasto é muito **rico em mitocôndrias** e **vesículas acidificadas**. A membrana das vesículas acidificadas contém H^+-ATPase; as mitocôndrias são a fonte do trifosfato de adenosina (ATP) para impulsionar as bombas H^+-ATPase necessárias para a **acidificação do compartimento subosteoclástico** e a subsequente **ativação da enzima catepsina K**. A catepsina K quebra a matriz orgânica do osso, seguida pela remoção do componente mineral do osso. A Figura 4-26 fornece uma sequência passo a passo da ativação de um osteoclasto. Discutiremos no Capítulo 15, Segmento Digestório Superior, que o mecanismo de produção do HCl no estômago é muito semelhante à acidificação da lacuna de Howship.

O domínio celular voltado para a lacuna possui invaginações profundas da

membrana celular, a **borda em escova**. Quando a célula não está ativa, a borda em escova desaparece e o osteoclasto entra em uma fase de repouso. Em torno da circunferência da borda em escova — no ponto onde a membrana celular está intimamente associada ao osso, nas margens da lacuna —, **filamentos de actina** se acumulam e participam, juntos com a $\alpha_v\beta_3$ integrina, da formação da **zona de vedação**. A zona de vedação fecha a lacuna de reabsorção óssea.

Os osteoclastos são transitoriamente ativos em resposta à demanda metabólica para a mobilização de cálcio do osso para o sangue. A atividade osteoclástica é regulada diretamente pela **calcitonina** (sintetizada pelas células parafoliculares ou **células C**, derivadas da crista neural, do folículo tireoidiano), pela **vitamina D_3** e por moléculas regulatórias produzidas pelos osteoblastos e pelas células do estroma da medula óssea (ver Osteoclastogênese).

Osteoclastogênese (diferenciação osteoclástica)

A osteoclastogênese é desencadeada por duas moléculas relevantes produzidas pelos **osteoblastos**: (1) **fator estimulador de colônia de macrófagos** (**M-CSF**) e (2) **ligante** (**RANKL**) **do fator nuclear capa B** (**NF-κB**).

O precursor do osteoclasto, o monócito, responde ao M-CSF, um produto secretado pelos osteoblastos. O M-CSF é necessário para a sobrevivência e para a proliferação do precursor do osteoclasto (Fig. 4-27). O seu papel foi estabelecido por meio de estudos dos camundongos *op/op*, que não expressam o M-CSF, não possuem osteoclastos e têm aumento na massa óssea (**osteopetrose**; do grego *osteon*, osso; *petra*, pedra; *osis*, condição). Nos humanos, a **osteopetrose é caracterizada pela alta densidade óssea devido à ausência da atividade osteoclástica**. Nos ossos longos, essa condição leva à **oclusão dos espaços medulares** e à **anemia**.

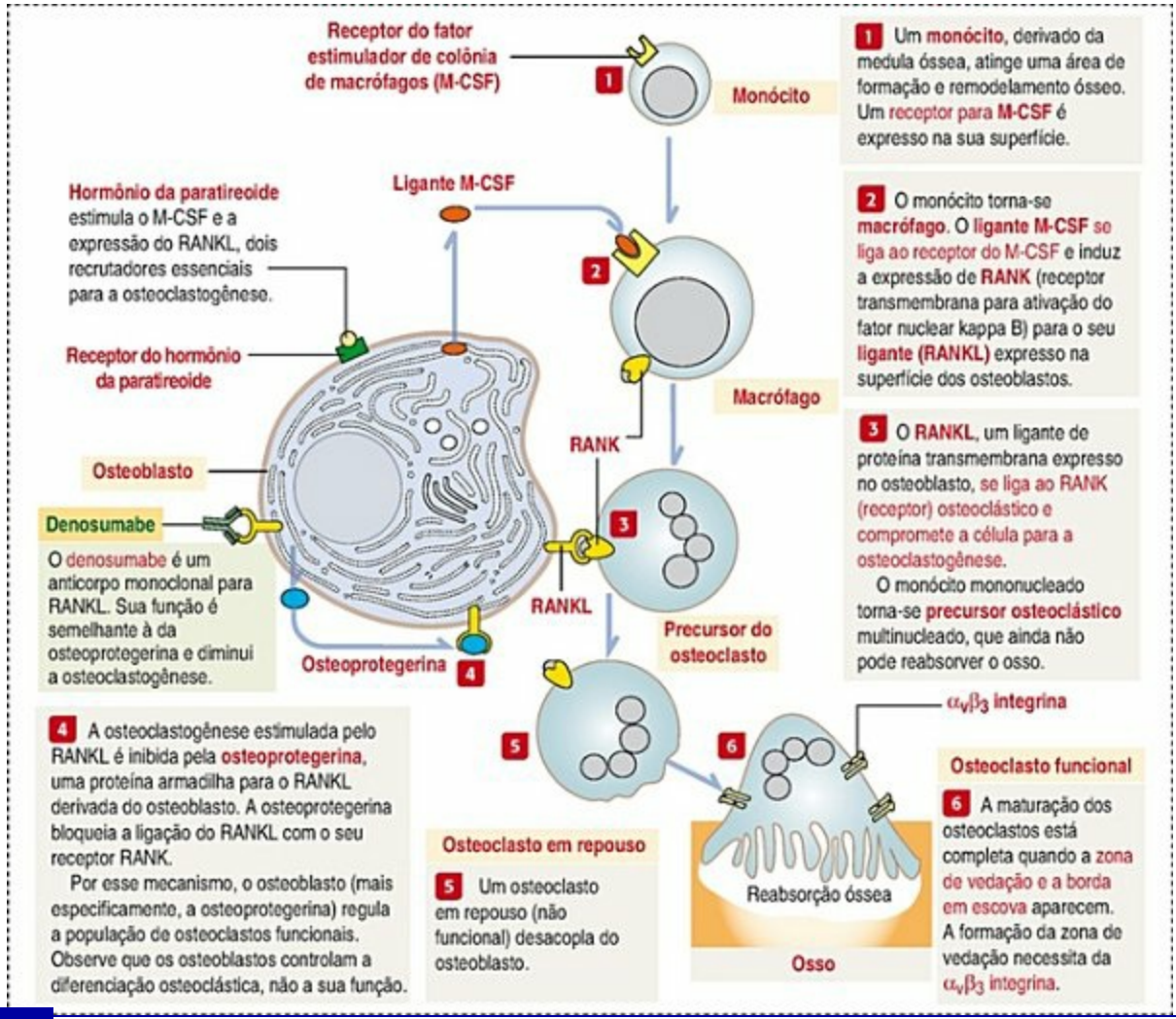
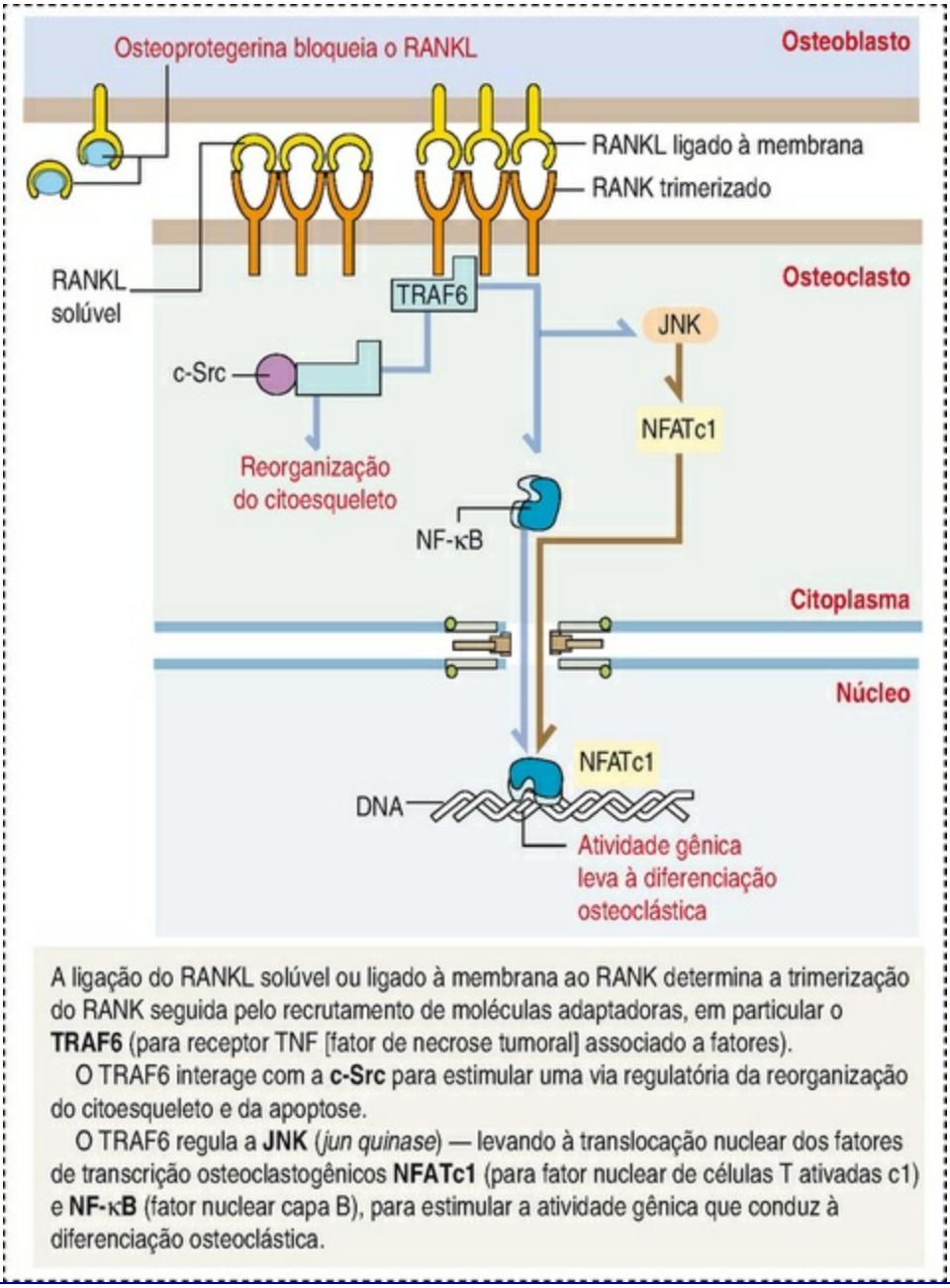


Figura 4-27 Osteoblastos regulam a osteoclastogênese

Os **osteoblastos** e as **células do estroma da medula óssea** produzem o **RANKL**, um membro da **superfamília do fator de necrose tumoral** (**TNF**). O RANKL se liga ao **receptor RANK** presente na superfície dos osteoclastos em diferenciação. A ligação do RANKL leva à trimerização do RANK e ao recrutamento de uma molécula adaptadora chamada de **TRAF6** (para receptor de TNF associado ao fator 6).

O TRAF6 estimula uma cascata de sinalização, incluindo a realocação nuclear de dois fatores de transcrição: **NF-κB** e **NFATc1** (**para fator nuclear de células T ativadas c1**). No núcleo, esses dois fatores de transcrição ativam genes que levam à diferenciação osteoclástica. Discutimos no Capítulo 3, Sinalização Celular (Fig. 3-8), que o NF-κB é um fator de transcrição heterodímero crítico ativado em resposta à sinalização inflamatória ou imunológica.

O TRAF6 também interage com o **c-Src** para estimular uma via que leva à reorganização do citoesqueleto e à prevenção da apoptose. A Figura 4-28 resume os pontos relevantes da sinalização após a ligação do RANKL ao RANK.



A ligação do RANKL solúvel ou ligado à membrana ao RANK determina a trimerização do RANK seguida pelo recrutamento de moléculas adaptadoras, em particular o **TRAF6** (para receptor TNF [fator de necrose tumoral] associado a fatores).

O TRAF6 interage com a **c-Src** para estimular uma via regulatória da reorganização do citoesqueleto e da apoptose.

O TRAF6 regula a **JNK** (*jun quinase*) — levando à translocação nuclear dos fatores de transcrição osteoclastogênicos **NFATc1** (para fator nuclear de células T ativadas c1) e **NF-κB** (fator nuclear capa B), para estimular a atividade gênica que conduz à diferenciação osteoclástica.

Figura 4-28 Sinalização RANK-RANKL

A interação do receptor RANK, nas células precursoras dos osteoclastos, com o RANKL, exposto na superfície dos osteoblastos, determina o contato célula-célula necessário para a maturação do precursor do osteoclasto.

Os osteoblastos sintetizam **osteoprotegerina**, uma proteína com alta afinidade de ligação pelo RANKL. A osteoprotegerina é uma proteína "armadilha" solúvel que se liga ao RANKL e impede a interação RANK-RANKL. Consequentemente, a **osteoprotegerina modula o processo osteoclastogênico**.

O hormônio da paratireoide estimula a expressão do RANKL osteoclastogênico. Por esse mecanismo, a quantidade de RANKL aumenta de forma relativa à osteoprotegerina. Excesso de hormônio da paratireoide aumenta a osteoclastogênese (Cap. 19, Sistema

Endócrino).

A inibição de RANKL induzida pelo denosumabe no hiperparatireoidismo impede a perda óssea provocada pela produção excessiva de hormônio da paratireoide.

Mencionamos que a ausência de M-CSF nos camundongos mutantes *op/op* resulta na **osteopetrose**. Por comparação, a **osteoesclerose** é o aumento na massa óssea devido ao **aumento na atividade osteoblástica**.

Significado clínico: osteoporose e osteomalacia

A realização de que o RANKL apresenta contribuição importante no desenvolvimento do osteoclasto e na atividade da reabsorção óssea estimulou o desenvolvimento de agentes farmacêuticos para impedir os distúrbios esqueléticos. A **osteoporose** (do grego *osteon*, osso; *poros*, poro; *osis*, condição) é definida como a perda de massa óssea levando à fragilidade óssea e à suscetibilidade a fraturas.

O principal fator na osteoporose é a deficiência do esteroide sexual, o **estrogênio**, que ocorre nas mulheres pós-menopausa. Nessa condição, a quantidade de osso velho reabsorvido — devido a **aumento no número de osteoclastos** — excede a quantidade de osso novo formado. Esse estado de renovação acelerada pode ser revertido pelo tratamento com estrogênio e a suplementação de cálcio e vitamina D. A osteoporose e as fraturas osteoporóticas também são observadas nos homens.

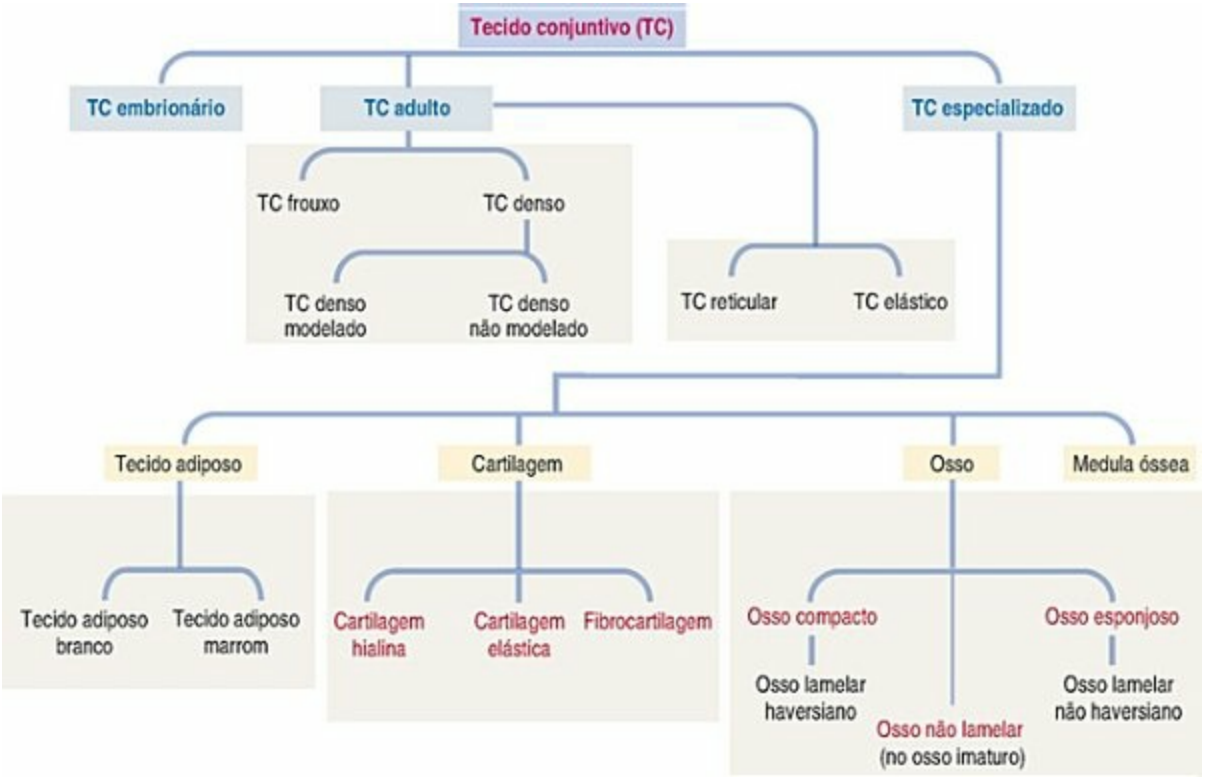
A osteoporose é assintomática até produzir deformidades esqueléticas e fraturas ósseas (tipicamente na coluna, no quadril e no pulso). Os **ossos das vértebras** são predominantemente **ossos trabeculares** revestidos por um halo fino de osso compacto. Portanto, eles podem ser esmagados ou podem assumir a forma de cunha anterior, resultando em dor e em redução na altura. É improvável que pessoas idosas com osteoporose tenham fratura no quadril, a menos que caiam.

O diagnóstico da osteoporose é feito radiologicamente ou, preferencialmente, pela medida da densidade óssea por meio da absorciometria de raios X de dupla energia (DEXA). A DEXA mede a absorção de fótons de uma fonte de raios X para estimar a quantidade do conteúdo mineral no osso.

Um anticorpo monoclonal para RANKL, chamado de **denosumabe** (Amgen), funciona de forma semelhante à osteoprotegerina. O anticorpo é administrado

subcutaneamente a cada três meses durante um ano em mulheres pós-menopausa com osteoporose grave, determinada pela baixa densidade mineral do osso detectada pela DEXA. O denosumabe mimetiza a função da osteoprotegerina e diminui a reabsorção óssea, como determinado pela medida urinária e sérica dos produtos da degradação do colágeno do osso, e aumenta a densidade mineral do osso em um ano. Uma preocupação com o tratamento com o denosumabe anti-RANKL é a expressão de RANKL-osteoprotegerina nas células do sistema imunológico (células dendríticas e linfócitos B e T).

A **osteomalacia** (grego *osteon*, osso; *malakia*, mole) é uma doença caracterizada por amolecimento progressivo e flexão dos ossos. O amolecimento ocorre por causa de **um defeito na mineralização do osteoide** devido à deficiência de vitamina D ou disfunção tubular renal (Cap. 14, Sistema Urinário). Nos jovens, um defeito na **mineralização da cartilagem** na placa de crescimento (Cap. 5, Osteogênese) provoca um defeito chamado de **raquitismo** (**osteomalacia juvenil**). A osteomalacia pode resultar de deficiência de vitamina D (p. ex., má absorção intestinal) ou distúrbios hereditários da ativação da vitamina D (p. ex., **deficiência de 1α-hidroxilase renal**, na qual o **calciferol** não é convertido para a forma ativa da vitamina D, o **calcitriol**; veja vitamina D no Capítulo 19, Sistema Endócrino).



Conceitos essenciais | Tecido Conjuntivo

• O **tecido conjuntivo** fornece sustentação, ou **estroma**, para o componente funcional, ou **parênquima**, dos tecidos. As funções do tecido conjuntivo incluem o armazenamento de metabólitos, as respostas imunológicas e inflamatórias e o reparo tecidual após lesões.

O tecido conjuntivo consiste em três componentes básicos: células, **fibras e matriz extracelular (chamada substância fundamental)**. A proporção desses três componentes contribui para a classificação do tecido conjuntivo.

O tecido conjuntivo pode ser classificado em três grupos principais: (1) **tecido conjuntivo embrionário**, (2) **tecido conjuntivo adulto** e (3) **tecido conjuntivo especializado** (incluindo tecido adiposo, cartilagem, osso e tecido hematopoético).

O **tecido conjuntivo embrionário**, ou **mesênquima**, consiste predominantemente em matriz extracelular. O cordão umbilical contém esse tipo de tecido conjuntivo, também chamado de **tecido conjuntivo mucoso** ou **geleia de Wharton**.

O **tecido conjuntivo adulto** pode ser subclassificado como **tecido conjuntivo frouxo** ou **areolar** (mais células do que fibras, encontrado no mesentério ou na lâmina própria das mucosas) e **tecido conjuntivo denso** (mais fibras colágenas, dispostas em feixes, do que células). Este último é subdividido em duas categorias: **tecido conjuntivo denso não modelado** (com orientação aleatória dos feixes das fibras colágenas, encontrado na derme da pele) e **tecido conjuntivo denso modelado** (com orientação ordenada dos feixes das fibras colágenas, encontrado no tendão). Um refinamento da classificação do tecido conjuntivo adulto é baseado em quais fibras predominam. O **tecido conjuntivo reticular** contém **fibras reticulares** em abundância (colágeno do tipo III). O **tecido conjuntivo elástico**, encontrado na forma de camadas ou lâminas na parede da aorta, é rico em **fibras elásticas**.

• Existem **duas classes principais de células** no tecido conjuntivo: os **fibroblastos residentes** e os **macrófagos, mastócitos** e **plasmócitos visitantes**.

Os **fibroblastos** sintetizam as moléculas precursoras dos vários tipos de colágenos e elastina, e os proteoglicanos.

A **síntese de colágeno** segue uma sequência organizada. O **procolágeno**, o precursor inicial do colágeno que contém **hidroxiprolina** e **hidroxilisina**, é secretado pelos fibroblastos na forma de **tripla hélice ladeada por domínios não helicoidais**. O **procolágeno peptidase** cliva os domínios não helicoidais, e o procolágeno torna-se **tropocolágeno**. As moléculas de tropocolágeno se autoagregam em uma disposição escalonada na presença da **lisil oxidase** para formar uma **fibrila colágena** com ligações cruzadas. As ligações cruzadas, lado a lado, de fibrilas colágenas, um processo mediado pelos proteoglicanos e uma forma de colágeno com triplas hélices interrompidas (chamado FACIT), resultam na montagem das **fibras colágenas**. O que se observa no microscópio de luz são **feixes de fibras colágenas**.

Tenha em mente que não somente os fibroblastos podem produzir colágenos. Os osteoblastos, os condroblastos, os odontoblastos e as células musculares lisas também podem sintetizar colágenos. Até mesmo as células epiteliais podem sintetizar o colágeno do tipo IV. Já foi visto que a membrana basal contém colágeno do tipo IV na lâmina basal e colágeno do tipo III na lâmina reticular.

Os defeitos no processamento do procolágeno e do tropocolágeno e na montagem das fibrilas colágenas dão origem às variações da **síndrome de Ehlers-Danlos**, caracterizada pela hiperelasticidade da pele e hipermobilidade das articulações.

A **elastina**, o precursor das fibras elásticas, também é sintetizada e processada sequencialmente. Os fibroblastos

ou as células musculares lisas secretam **proelastina contendo desmosina** e **isodesmosina**, que é parcialmente clivada para dar origem à **tropoelastina**. Essas células também produzem **fibrilina 1 e 2** e **glicoproteína associada à microfibrila (MAGP)**. A tropoelastina, as fibrilinas e a MAGP se juntam nas **fibras elásticas imaturas** que se agregam para formar os **feixes de fibras elásticas maduras**.

Um defeito na **fibrilina 1** afeta a organização das fibras elásticas maduras, uma característica da **síndrome de Marfan**.

Os **macrófagos** são derivados dos monócitos produzidos na medula óssea. Uma propriedade típica dos macrófagos é a fagocitose. Sua função no tecido conjuntivo é a **renovação das fibras e da matriz extracelular** e, mais importante, a **apresentação de antígenos aos linfócitos, como etapa essencial das reações imunológicas e inflamatórias**.

Os **mastócitos** também têm origem na medula óssea. Eles contêm **grânulos metacromáticos**, que se coram com uma cor que é diferente da cor do corante. Os grânulos contêm **mediadores vasoativos** (histamina, heparina e mediadores quimiotáticos). Os grânulos são liberados, por um processo chamado **degranulação**, quando um antígeno específico (ou alérgeno) dimeriza duas moléculas de IgE adjacentes ancoradas aos receptores FcεRI e o cálcio citosólico é liberado dos locais de armazenamento intracelulares. Os **leucotrienos** são agentes vasoativos que não estão presentes nos grânulos; eles são metabólitos do ácido araquidônico associado à membrana plasmática. Como a maioria dos agentes vasoativos, eles induzem um **aumento na permeabilidade vascular, levando ao edema**.

Os mastócitos e os basófilos circulantes no sangue parecem derivar do mesmo progenitor na medula óssea.

Os mastócitos têm um papel nas **reações alérgicas de hipersensibilidade** associadas com asma, febre do feno e eczema.

Os **plasmócitos** derivam da diferenciação dos linfócitos B (células B). Três características definem a estrutura de um plasmócito: **retículo endoplasmático granular bem desenvolvido, Aparelho de Golgi extenso e nucléolo proeminente**. Essas características definem o plasmócito como uma ativa célula produtora de proteína, cujo principal produto são as **imunoglobulinas**.

A **matriz extracelular** é uma combinação de **colágenos, glicoproteínas não colagenosas e proteoglicanos**. Os agregados de proteoglicanos são os principais componentes. Cada **proteoglicano** consiste em um **eixo proteico** ligado a uma molécula linear de **ácido hialurônico** por uma **proteína de ligação**. Ligadas ao eixo proteico, existem numerosas **cadeias de glicosaminoglicanos** (queratansulfato, dermatansulfato e condroitinsulfato). A matriz extracelular é mantida por um equilíbrio entre as **metaloproteinases de matriz** e os **inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPs)**. As metaloproteinases de matriz são **proteases zinco-dependentes**, que incluem **colagenases**, **estromelisinas**, **gelatinases** e **metaloproteinases de matriz do tipo de membrana**.

- **Invasão tumoral do tecido conjuntivo**. As células malignas que se originam em um revestimento epitelial **(carcinoma)** ou em um epitélio glandular **(adenocarcinoma)** podem romper a membrana basal e invadir o tecido conjuntivo subjacente. A primeira etapa que leva à invasão é a **interrupção na expressão de caderinas** que enfraquece a natureza coesiva do tecido epitelial. A segunda etapa é a produção de **proteinases** e **moléculas de adesão celular** que permitem que as células malignas invadam e se liguem aos componentes do tecido conjuntivo. A terceira etapa é a produção, pelas células tumorais, dos **fatores autócrinos de motilidade**, para permitir a motilidade das células tumorais; **fatores de permeabilidade vascular**, para garantir o fornecimento de nutrientes; e **fatores angiogênicos**, para aumentar o suporte vascular dos tumores em crescimento. Finalmente, as células tumorais podem produzir **moléculas de quimiocinas** na sua superfície que facilitam a sua migração transendotelial para realizar metástases.

• O **tecido adiposo** ou gordura é um tipo especial de tecido conjuntivo. Existem dois tipos de tecido adiposo: (1) **gordura branca**, a principal reserva de energia a longo prazo, e (2) **gordura marrom**, um tipo termogênico de gordura.

As células mesenquimais dão origem aos **pré-adipócitos**. Os pré-adipócitos, sob controle da **insulina**, ligados ao **receptor do fator de crescimento 1 semelhante à insulina (IGF-1)**, sintetizam **lipoproteína lipase**. A lipoproteína lipase é transferida para as células endoteliais nos vasos sanguíneos adjacentes para permitir a passagem de ácidos graxos e triglicerídeos para os adipócitos.

A gordura pode se acumular em uma única gotícula armazenadora de lipídio **(unilocular)** ou em múltiplas pequenas gotículas lipídicas **(multilocular)**. A gordura branca é unilocular; a gordura marrom é multilocular.

A gordura pode ser mobilizada por meio de um **efeito lipolítico** que consiste na ativação da enzima **lipase** por um efeito mediado pelo AMPc induzido pela **epinefrina**, **glucagon** ou **ACTH**. Os depósitos de gordura podem aumentar por meio da inibição da atividade da lipase **(efeito antilipolítico)** determinada pela **insulina** e **prostaglandinas**.

A **leptina**, um peptídeo produzido pelos adipócitos, regula o apetite, o balanço energético e a alimentação. Os camundongos deficientes em leptina são obesos e inférteis, condições que são reversíveis quando a leptina é administrada nos mutantes.

Os adipócitos na gordura marrom contêm mitocôndrias em abundância. Um importante componente mitocondrial é a **proteína desacopladora 1** (**UCP-1**), uma proteína que permite a reentrada de prótons contra o seu gradiente de concentração na matriz mitocondrial, um processo que resulta na dissipação de energia na forma de calor (termogênese).

• A **cartilagem** é outro tipo especial de tecido conjuntivo. Semelhantemente aos adipócitos, os condroblastos derivam das células mesenquimais. Como típico membro do tecido conjuntivo, a cartilagem consiste em células, fibras e matriz extracelular. Os condroblastos e os condrócitos produzem **colágeno do tipo II** (exceto na fibrocartilagem, onde os condrócitos produzem **colágeno do tipo I**) e proteoglicano **agrecan**.

Existem três tipos principais de cartilagem: (1) **cartilagem hialina**, (2) **cartilagem elástica** e (3) **fibrocartilagem**.

A cartilagem não possui vasos sanguíneos e é cercada pelo **pericôndrio** (exceto na fibrocartilagem e na cartilagem hialina articular, que não possuem pericôndrio). O pericôndrio consiste em duas camadas: uma **camada fibrosa** externa, consistindo em células alongadas semelhantes a fibroblastos, e a **camada de células condrogênicas** interna.

A **condrogênese** (crescimento da cartilagem) ocorre por dois mecanismos: (1) **crescimento intersticial** (dentro da cartilagem) e (2) **crescimento aposicional** (na superfície pericondrial da cartilagem).

Durante o **crescimento intersticial**, os centros de condrogênese, consistindo em condroblastos localizados nas **lacunas** e cercados por uma **matriz territorial**, dividem-se por mitose sem deixar as lacunas e formam os **grupos isogênicos**. Os grupos isogênicos são separados uns dos outros por uma **matriz interterritorial**. O crescimento intersticial é particularmente predominante durante a ossificação endocondral.

Durante o **crescimento aposicional**, as células da camada condrogênica do pericôndrio se diferenciam em condroblastos após a ativação do gene que codifica o **fator de transcrição Sox9**. Novas camadas são adicionadas na superfície da cartilagem pelo crescimento aposicional.

Ausência da **expressão do gene Sox9** provoca a **displasia campomélica**, que consiste no curvamento e angulação dos ossos longos, hipoplasia da pélvis e da escápula e anormalidades da coluna vertebral.

• **Osso**. Macroscopicamente, um osso longo maduro consiste em um corpo ou **diáfise** e duas **epífises** nas extremidades da diáfise. Uma região delgada, a **metáfise**, conecta cada epífise à diáfise. Durante o crescimento ósseo, a placa de crescimento cartilaginoso está presente na interface epífise-metáfise. Após o crescimento, a placa de crescimento é substituída por uma **linha de crescimento** residual.

A diáfise é cercada por um cilindro de **osso compacto** que abriga a medula óssea. A epífise consiste em **osso esponjoso** revestido por fina camada de osso compacto. O **periósteo** reveste a superfície externa do osso (exceto nas superfícies articulares e nos locais de inserção de tendões e ligamentos). O **endósteo** reveste a cavidade medular.

Microscopicamente, existe **osso lamelar**, com alinhamento regular das fibras colágenas, típico de osso maduro, e **osso não lamelar**, com alinhamento irregular das fibras colágenas, observado no osso em desenvolvimento.

Um corte transversal de osso compacto consiste nos seguintes componentes: (1) **periósteo**, formado por uma camada de tecido conjuntivo perfurada pelos vasos sanguíneos do periósteo que penetram nos **canais de Volkmann**, alimentando cada *osteon* ou sistema haversiano. Uma camada interna do periósteo, aderida ao osso pelas **fibras de Sharpey**, é derivada da camada externa do periósteo. (2) **Lamelas circunferenciais externas**. (3) *Osteons* **ou sistemas haversianos**, estruturas cilíndricas paralelas ao eixo longitudinal do osso. Os vasos sanguíneos estão presentes no canal central, que é cercado pelas lamelas concêntricas. Cada lamela contém lacunas e canalículos radiais ocupados pelos osteócitos e seus processos celulares. Os processos citoplasmáticos dos osteócitos são conectados uns aos outros por junções comunicantes. Um líquido contendo íons está presente no lúmen dos canalículos. (4) **Lamelas circunferenciais internas**. (5) **Osso esponjoso** (osso trabecular), consistindo em um canal central sem lamelas **(osso lamelar, mas sem sistema haversiano)**, que se estende para a cavidade medular. (6) O **endósteo**, um revestimento de células osteoprogenitoras sustentado pelas fibras reticulares. Pode-se considerar o endósteo também como a "cápsula" da medula óssea.

• Os dois componentes celulares principais do osso são o **osteoblasto** e o **osteoclasto**. Os osteoblastos derivam das células osteoprogenitoras derivadas do mesênquima. Os osteoclastos são células derivadas dos monócitos da medula óssea.

O **osteoblasto** é uma célula produtora de proteína típica, cuja função é regulada pelo **hormônio da paratireoide** e o **IGF-1** (produzido no fígado após a estimulação pelo hormônio do crescimento). Os osteoblastos sintetizam colágeno do tipo I, proteínas não colagenosas e proteoglicanos. Eles são os componentes da **matriz óssea** ou **osteoide** depositados durante a formação do osso. No osso maduro, a matriz óssea consiste em aproximadamente 35% de componentes orgânicos e aproximadamente 65% de componentes inorgânicos (fosfato de cálcio com os cristais característicos da hidroxiapatita).

Existem quatro proteínas não colagenosas produzidas pelos osteoblastos que devem ser lembradas: **fator estimulador de colônia de macrófagos, RANKL, osteoprotegerina** e **osteopontina**. As três primeiras têm um papel essencial na osteoclastogênese. A osteopontina contribui para o desenvolvimento da zona de vedação durante a atividade de reabsorção óssea do osteoclasto.

Os osteoblastos se diferenciam em osteócitos, que são aprisionados nas lacunas no osso lamelar. O processo de diferenciação necessita da participação de dois fatores de transcrição: Cbfa1/Runx2 e osterix. Os camundongos deficientes em Cbfa1/Runx2 possuem esqueleto que consiste em cartilagem e não possuem osteoclastos. Em humanos, a **displasia cleidocranial**, caracterizada por clavículas hipoplásticas e atraso na ossificação das suturas de certos ossos da caixa craniana, está associada à expressão defeituosa do gene *Cbfa1/Runx2*.

A função dos **osteoclastos** é regulada pela **calcitonina**, produzida pelas células C localizadas na glândula tireoide. Os osteoclastos ativos, envolvidos na reabsorção óssea, são células altamente polarizadas. O domínio livre

possui uma **zona de vedação**, um cinto apertado consistindo em $\alpha_v\beta_3$ **integrina** com seu domínio intracelular ligado à **actina F** e o domínio extracelular ligado à **osteopontina** na superfície óssea. O domínio associado ao **compartimento subosteoclástico (lacuna de Howship)** apresenta **membrana plasmática pregueada** (borda em escova). O citoplasma contém duas estruturas relevantes: **mitocôndrias** e **vesículas acidificadas**. O osteoclasto é uma célula multinucleada resultante da fusão de vários monócitos durante a osteoclastogênese. Você deve estar ciente de que a medula óssea contém megacariócitos que podem ser confundidos com osteoclastos. **Os osteoclastos estão intimamente associados ao osso** e são **multinucleados; os megacariócitos são cercados por células hematopoéticas** e seu núcleo é multilobulado.

A lacuna de Howship é o local onde o osso é removido por um osteoclasto. A remoção óssea ocorre em duas fases: primeiro, o componente mineral é mobilizado em ambiente ácido ($\sim$pH 4,5); segundo, o componente orgânico é degradado pela **catepsina K**.

A **anidrase carbônica II** no citoplasma do osteoclasto produz **prótons** e **bicarbonato** a partir de CO_2 e água. As vesículas acidificadas, com **H^+-ATPase** em sua membrana, são inseridas na borda em escova. Com a ajuda do ATP mitocondrial, o H^+ é liberado através da bomba H^+-ATPase na lacuna de Howship, e o pH torna-se cada vez mais ácido.

O bicarbonato escapa da célula através de um **trocador bicarbonato-cloreto**; o cloreto que entra no osteoclasto é liberado na lacuna. Por causa do significante transporte de H^+, um mecanismo de transporte paralelo de íons bicarbonato-cloreto é necessário para manter a eletroneutralidade intracelular.

- **Osteoclastogênese.** O precursor de osteoclasto é um membro da linhagem monócito-macrófago presente na medula óssea adjacente. Os osteoblastos recrutam os monócitos e os transformam em osteoclastos, a célula responsável pelo remodelamento ósseo e pela mobilização de cálcio.

A osteoclastogênese consiste em várias fases sob estrito controle dos osteoblastos: (1) o **fator estimulador de colônia de macrófagos (M-CSF)**, produzido pelo osteoblasto, se liga ao receptor do M-CSF na superfície do monócito e o monócito torna-se um macrófago. (2) O macrófago induz a expressão de **RANK**, um receptor transmembrana, para o ligante **RANKL** produzido pelo osteoblasto. (3) A **interação RANK-RANKL compromete o macrófago para a osteoclastogênese**. O macrófago torna-se um **precursor de osteoclasto multinucleado**. (4) A **osteoprotegerina**, também produzida pelos osteoblastos, pode se ligar ao RANKL e impedir a associação do macrófago mediada pelo RANK. Esse evento pode parar a osteoclastogênese (mas não para a função do osteoclasto). (5) O **precursor de osteoclasto** torna-se um **osteoclasto em repouso** esperando para se ligar ao osso e tornar-se um **osteoclasto funcional**. (6) Um osteoclasto torna-se funcional quando a $\alpha_v\beta_3$ **integrina se liga à osteopontina e começa a formação da zona de vedação**. Depois, as vesículas acidificadas contendo H^+-ATPase são transportadas pelas proteínas motoras associadas aos microtúbulos para a borda em escova. A acidez da lacuna de Howship começa com a ativação da anidrase carbônica II.

A **via de sinalização RANK-RANKL** ativa a expressão gênica levando à diferenciação osteoclástica. A ligação do RANKL trimeriza o RANK, que recruta o TRAF6 para acionar a **jun quinase**, levando à translocação nuclear do **NFATc1** e do **NF-κB**.

5.

OSTEOGÊNESE

Formação óssea (osteogênese ou ossificação)

O tecido ósseo se desenvolve por meio da substituição do tecido conjuntivo preexistente. Os dois processos de formação óssea ou osteogênese, observados nos embriões, são: (1) a **ossificação intramembranosa**, na qual o tecido ósseo é formado diretamente no tecido conjuntivo primário ou **mesênquima** (Figs. 5-1 e 5-2), e (2) a **ossificação endocondral**, em que o tecido ósseo substitui uma **cartilagem de hialina** preexistente, que é o molde ou primórdio do futuro osso (Figs. 5-3 a 5-5).

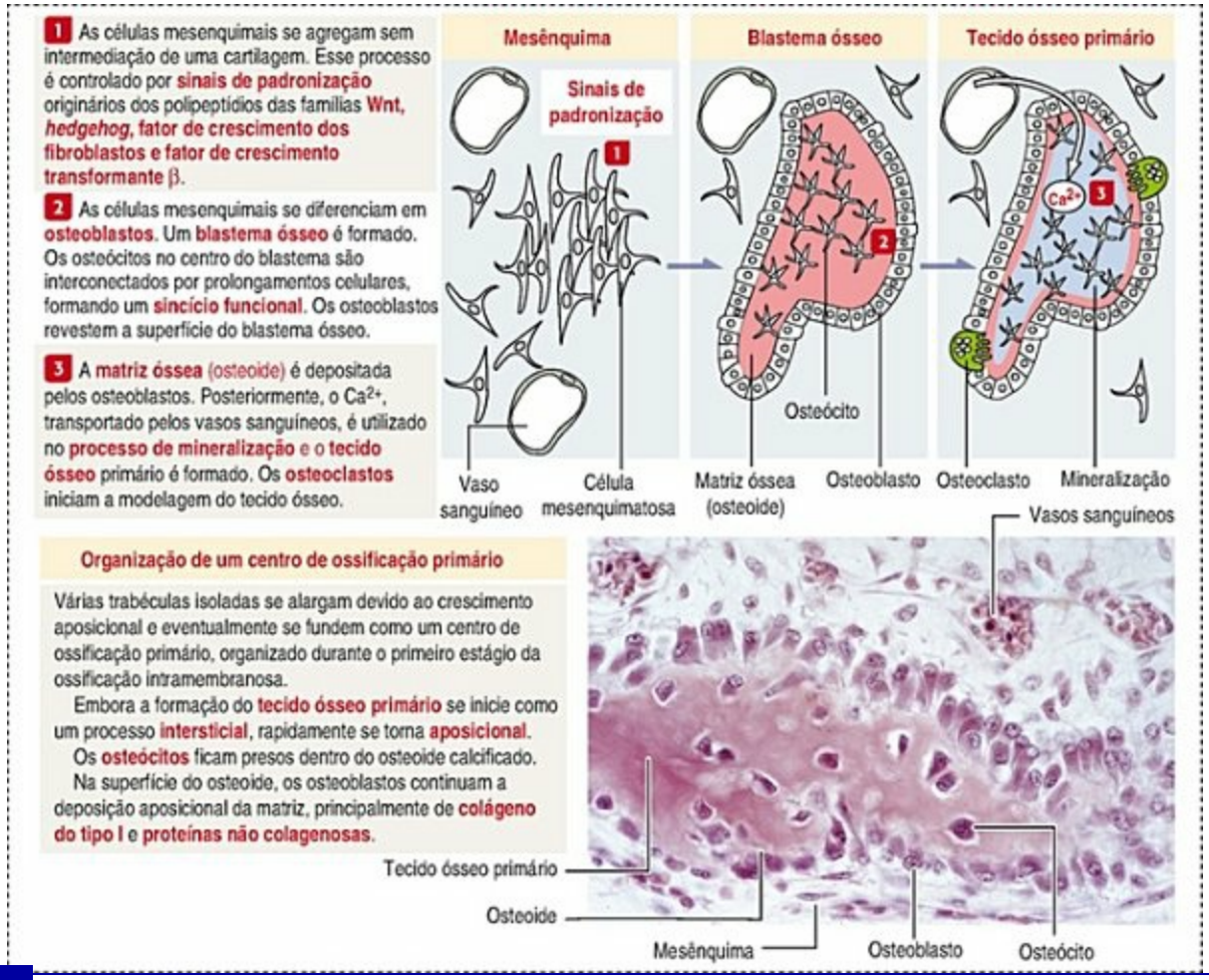


Figura 5-1 Ossificação intramembranosa

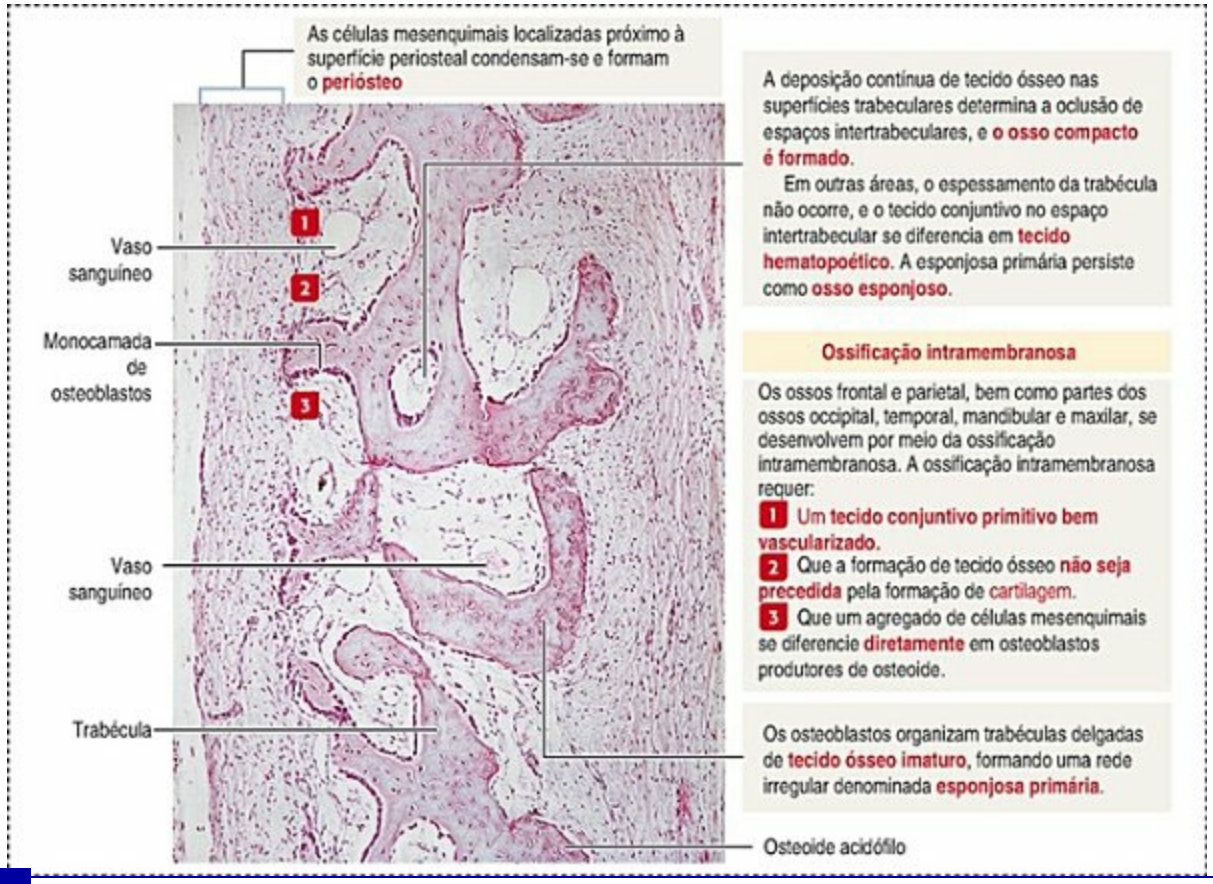


Figura 5-2 Ossificação intramembranosa

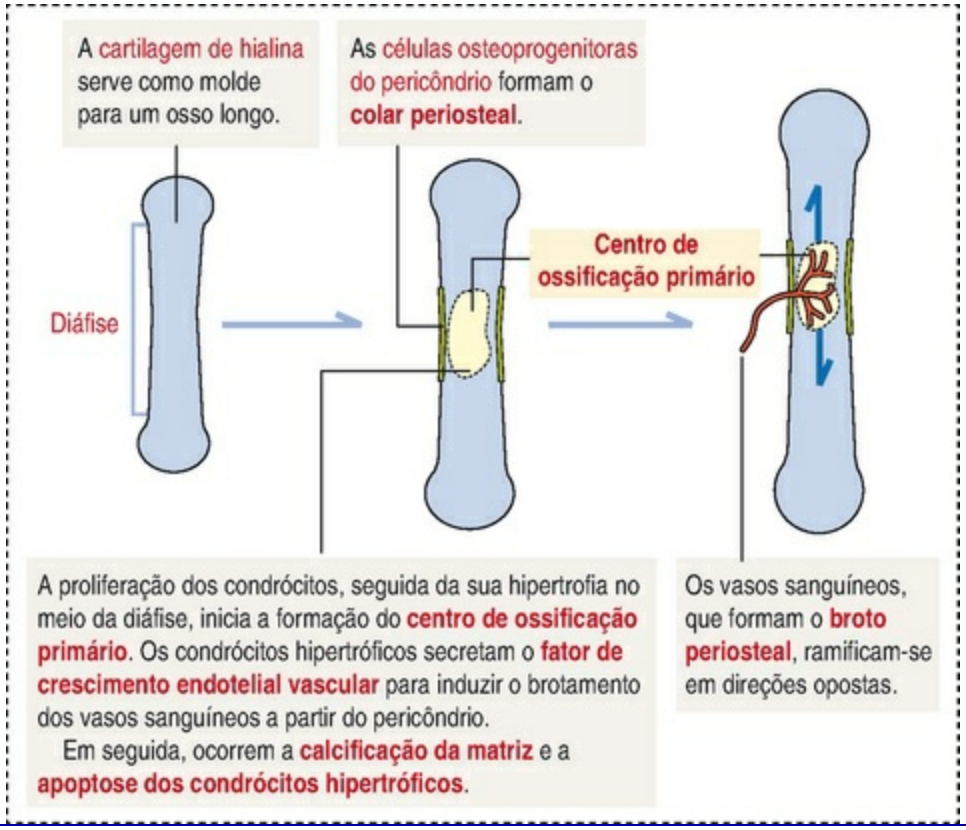


Figura 5-3 Ossificação endocondral: centro de ossificação primário

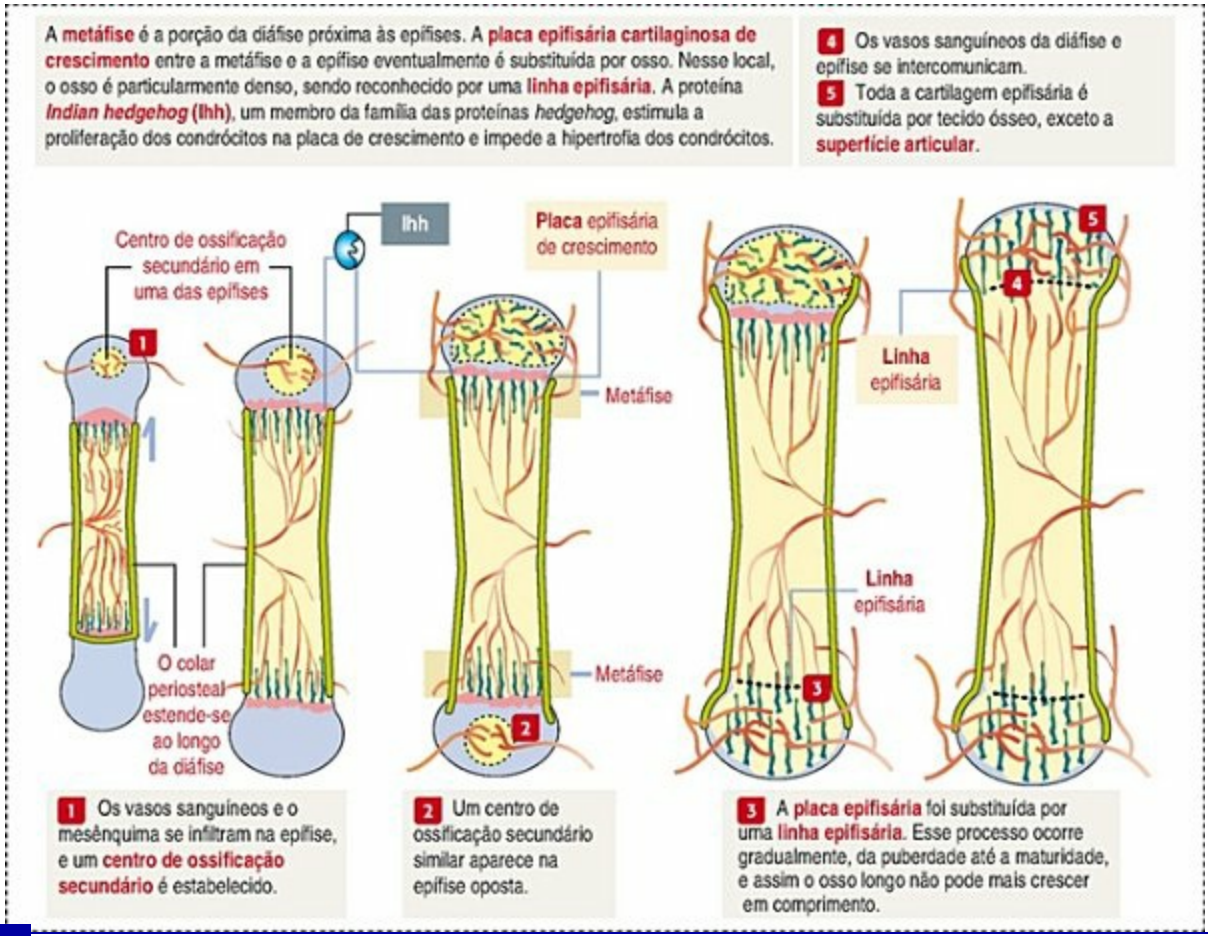


Figura 5-4 Ossificação endocondral: centros de ossificação secundários

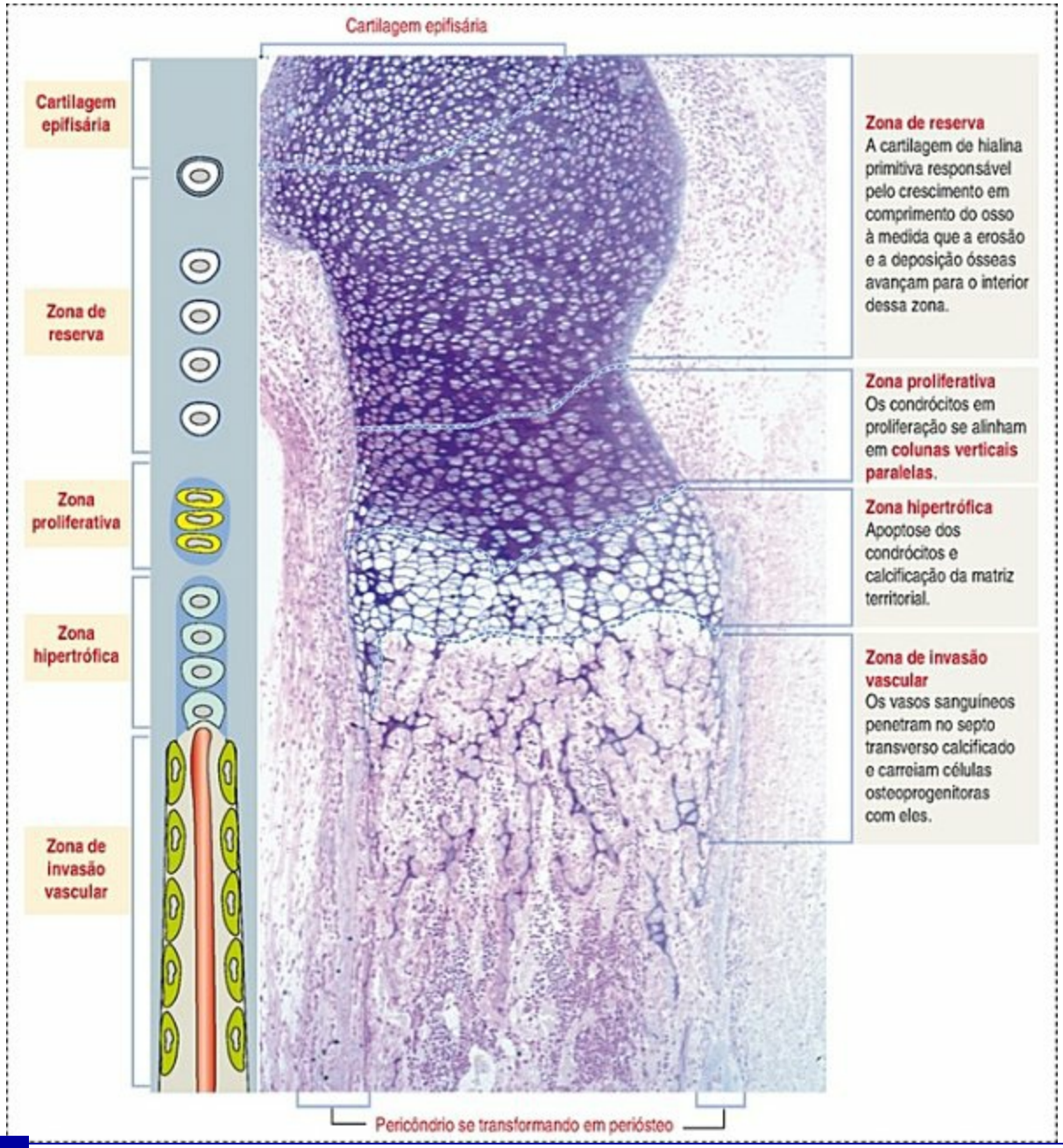


Figura 5-5 Ossificação endocondral: quatro zonas principais

O mecanismo de deposição da matriz óssea durante as ossificações intramembranosa e endocondral é essencialmente o mesmo: primeiro, **uma rede trabecular primária ou esponjosa primária é estabelecida e, em seguida, transformada em osso maduro**. Porém, existe uma diferença: **na ossificação endocondral, a cartilagem é substituída pela matriz óssea.**

Ossificação intramembranosa

Os ossos membranosos, como os ossos chatos do crânio, desenvolvem-se por meio do processo de ossificação intramembranosa, que ocorre na seguinte sequência (Fig. 5-1):

1. O mesênquima embrionário se transforma em um tecido conjuntivo altamente vascularizado. As células mesenquimais semelhantes a fibroblastos, embebidas em

uma matriz extracelular gelatinosa contendo fibras de colágeno, começam a se agregar.

2. As células mesenquimais adquirem a forma cilíndrica típica dos **osteoblastos** e começam a secretar a **matriz óssea** (Quadro 5-A). Numerosos centros de ossificação se desenvolvem e eventualmente se fundem, formando uma rede de **trabéculas** anastomosadas que lembra uma esponja, também denominada **osso esponjoso** ou **esponjosa primária**.
3. Devido ao fato de as fibras colágenas apresentarem uma orientação **aleatória** na trabécula recém-formada, o tecido ósseo intramembranoso recém-formado é descrito como **tecido ósseo entrelaçado** (**imaturo**) — diferentemente do **tecido ósseo lamelar** (**maduro**), formado posteriormente durante a remodelação óssea.
4. O fosfato de cálcio é depositado na matriz óssea, a qual é formada por **aposição**. **Não ocorre o crescimento ósseo intersticial.**
5. A mineralização da matriz óssea leva a dois novos eventos (Fig. 5-2): o aprisionamento dos osteoblastos como **osteócitos**, à medida que as trabéculas se tornam mais espessas; e o fechamento parcial dos canais medulares, que assumem uma nova função, a **hematopoese**, com a conversão das células mesenquimais em células formadoras de sangue.

Quadro 5-A De osteoblastos a osteócitos

- As células mesenquimais se diferenciam em osteoblastos quando os **fatores de transcrição Cbfa1/Runx2 e osterix** são expressos.
- A **diferenciação dos osteoblastos em osteócitos** também requer a expressão de **Cbfa1/Runx2 e osterix**.
- A **diferenciação das células mesenquimais em condrócitos ocorre quando o gene que codifica Sox9 é expresso**. Durante a ossificação endocondral (como veremos posteriormente), os condrócitos sofrem um aumento de tamanho considerável e se tornam hipertróficos. **A transição de condrócito para condrócito hipertrófico é estimulada por Cbfa1/Runx2, mas inibida por Sox9.**
- Resumidamente, o Cbfa1/Runx2 desempenha um papel tanto na diferenciação dos condrócitos quanto na dos osteoblastos. O osterix especifica a diferenciação dos osteoblastos em osteócitos. A falta da expressão gênica do osterix afeta a diferenciação dos osteoblastos, mas não afeta a maturação dos condrócitos. Um exemplo é a **displasia cleidocraniana, que apresenta defeito tanto na ossificação intramembranosa quanto na endocondral.**

Os osteócitos permanecem conectados entre si por meio de processos citoplasmáticos no interior de canalículos, e novos osteoblastos são gerados a partir das células osteoprogenitoras adjacentes aos vasos sanguíneos.

Os eventos finais desse desenvolvimento são:

1. **A conversão do tecido ósseo entrelaçado (imaturo) em tecido ósseo lamelar (maduro).** No tecido ósseo lamelar as fibras colágenas recém-sintetizadas estão alinhadas em feixes **regulares**. As lamelas estão organizadas em anéis concêntricos ao redor de um vaso sanguíneo central, que ocupa o canal de Havers, formando os **osteons** ou **sistemas de Havers**. O tecido ósseo formado por ossificação intramembranosa, permanece como osso esponjoso no centro, a **díploe**, cercado por uma camada interna e outra externa de tecido ósseo compacto.
2. A condensação das camadas de tecido conjuntivo externa e interna para formar o **periósteo** e o **endósteo**, respectivamente, contém células fusiformes com potencial celular osteoprogenitor.

Ao nascimento, o desenvolvimento ósseo ainda não está completo, e os ossos do crânio encontram-se separados por espaços (**fontanelas**) que abrigam o tecido osteogênico. Os ossos de uma criança pequena contêm tanto tecido ósseo de matriz entrelaçada quanto matriz óssea lamelar.

Ossificação endocondral

A ossificação endocondral é o processo pelo qual os **moldes cartilaginosos do esqueleto** são substituídos por tecido ósseo. Como deve ser lembrado, a ossificação intramembranosa é o processo pelo qual o **molde mesenquimal do esqueleto** é substituído por tecido ósseo sem passar pelo estágio de cartilagem. Os ossos das extremidades, da coluna vertebral e da pelve são derivados de um molde de cartilagem de hialina.

Assim como na ossificação intramembranosa, um **centro de ossificação primário** é formado durante a ossificação endocondral (Fig. 5-3). Diferentemente da ossificação intramembranosa, esse centro de ossificação é derivado de condrócitos que proliferaram e depositaram matriz extracelular contendo colágeno do tipo II.

Em seguida, os condrócitos na região central da cartilagem sofrem maturação e hipertrofia e começam a sintetizar uma matriz extracelular contendo **colágeno do tipo X**, um marcador dos condrócitos hipertróficos. **Fatores angiogênicos** secretados pelos condrócitos hipertróficos (**fator de crescimento do endotélio vascular** [**VEGF**]) induzem à formação dos vasos sanguíneos a partir do pericôndrio. As células osteoprogenitoras e hematopoéticas chegam juntamente com os vasos sanguíneos recém-formados.

Esses eventos resultam na formação do centro de ossificação primário. Os condrócitos hipertróficos sofrem apoptose à medida que ocorre a **calcificação da matriz** no centro do molde cartilaginoso.

Ao mesmo tempo, as células internas do pericôndrio exibem seu potencial

osteogênico, e um delgado **colar periosteal** de tecido ósseo é formado ao redor da região média da haste, a **diáfise**. Consequentemente, o centro de ossificação primário acaba localizado dentro de um cilindro ósseo. **O colar periosteal formado abaixo do periósteo por meio da ossificação intramembranosa é constituído por tecido ósseo imaturo**. Conforme discutiremos posteriormente, o colar perióstico é convertido em osso compacto.

A sequência de eventos a seguir define as próximas etapas da ossificação endocondral (Fig. 5-4):

1. Os **vasos sanguíneos** invadem o espaço anteriormente ocupado pelos condrócitos hipertróficos, ramificam-se e projetam-se em direção a cada uma das extremidades dos centros de ossificação. Extremidades cegas de capilares se estendem até as cavidades formadas no interior da cartilagem calcificada.
2. As **células osteoprogenitoras** e as células-tronco hematopoéticas alcançam o centro da cartilagem ossificada através do tecido conjuntivo perivascular que envolve os vasos sanguíneos invasores. Em seguida, as células osteoprogenitoras se diferenciam em **osteoblastos** que se agregam na superfície da cartilagem calcificada e começam a depositar **matriz óssea** (**osteoide**).
3. Nessa etapa do desenvolvimento, um **centro de ossificação primário** — definido pelo **colar periosteal** (**formado por ossificação intramembranosa**) e pelo centro de ossificação no interior do molde de cartilagem — é organizado na diáfise. Os **centros de ossificação secundários** se desenvolvem mais tarde nas **epífises**.

O **crescimento em comprimento dos ossos longos** depende do **crescimento intersticial** da cartilagem de hialina enquanto o centro da cartilagem é substituído por tecido ósseo em zonas de ossificação equidistantes.

Centros de ossificação secundários e a placa epifisária de crescimento

Até o momento, analisamos o desenvolvimento dos **centros de ossificação primários** na **diáfise** dos ossos longos que ocorre no terceiro mês de vida fetal.

Após o nascimento, **centros de ossificação secundários** se desenvolvem nas **epífises** (Fig. 5-4). Assim como na diáfise, o espaço ocupado pelos condrócitos hipertróficos é invadido por vasos sanguíneos e células osteoprogenitoras provenientes do pericôndrio. A maior parte da cartilagem de hialina das epífises é substituída por tecido ósseo esponjoso, exceto a **cartilagem auricular** e um disco delgado, a **placa epifisária de crescimento** (ou **disco epifisário**), localizada entre as epífises e a diáfise. A placa epifisária de crescimento é responsável pelo subsequente crescimento em comprimento do osso.

Significado clínico: a placa epifisária de crescimento e o nanismo

A **proteína *Indian hedgehog*** (**Ihh**), um membro da família de proteínas *hedgehog* secretada pelos condrócitos, **regula a proliferação dos condrócitos da placa epifisária de crescimento de um modo parácrino e retarda a hipertrofia dos condrócitos** (Fig. 5-9). A Ihh também regula a formação de tecido ósseo no colar pericondrial. Uma falha na expressão da proteína Ihh em camundongos mutantes resulta em nanismo e ausência de ossificação endocondral. Essencialmente, a **Ihh mantém um conjunto de condrócitos em proliferação na placa de crescimento por meio do retardo de sua hipertrofia**. Além disso, a Ihh estimula a expressão do **peptídio relacionado ao hormônio da paratireoide** (**PTH-RP**) nos condrócitos do pericôndrio adjacentes à superfície articular. Um ciclo de retroalimentação entre a Ihh e o PTH-RP regula o equilíbrio entre os condrócitos em proliferação e os condrócitos hipertróficos.

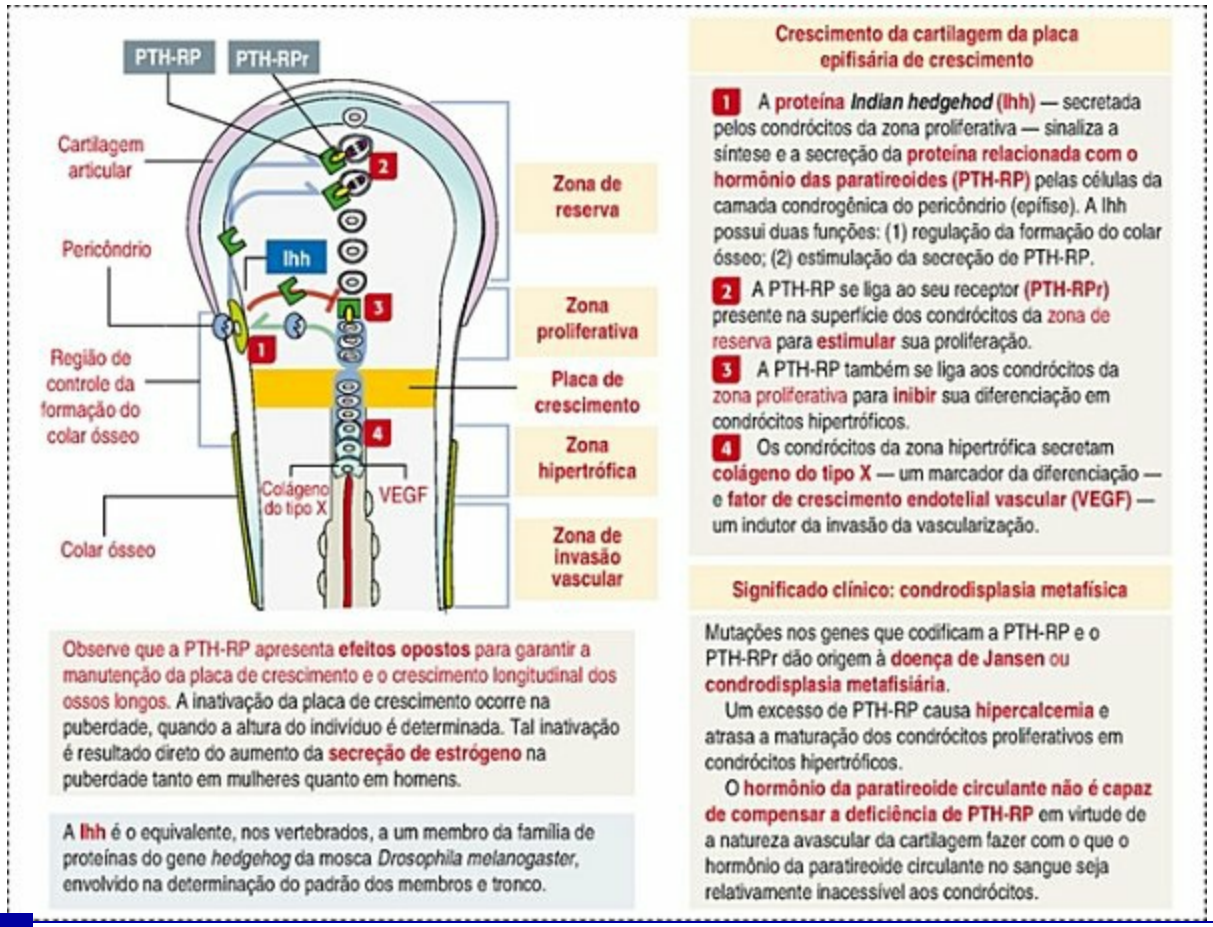


Figura 5-9 Placas de crescimento e crescimento ósseo em comprimento

Ao final do período de crescimento, a placa epifisária de crescimento é gradualmente eliminada, estabelecendo uma continuidade entre a diáfise e as epífises. Não é mais possível o crescimento do comprimento do osso, uma vez que a placa epifisária de crescimento desaparece na puberdade.

Zonas de ossificação endocondral

Como foi observado, a deposição de tecido ósseo no centro da diáfise é precedida por um processo de erosão no molde da cartilagem de hialina (Fig. 5-4). Esse centro de erosão, definido como **centro de ossificação primário**, estende-se em ambas as direções do molde, em paralelo com a formação do colar ósseo.

O colar ósseo fornece resistência para a parte média da diáfise à medida que a cartilagem se torna enfraquecida pela remoção gradual de tecido cartilaginoso antes da sua substituição por tecido ósseo.

O processo contínuo de erosão da cartilagem e deposição de tecido ósseo pode ser histologicamente visualizado (Fig. 5-5). **Quatro zonas principais** podem ser distinguidas, começando pelo final da cartilagem e em direção à zona de erosão.

1. A **zona de reserva** é uma região composta por cartilagem hialina primitiva, sendo responsável pelo crescimento em comprimento do osso à medida que ocorrem os processos de erosão e deposição de tecido ósseo. Essencialmente, os condrócitos "correm" à medida que a erosão mediada pelos osteoclastos "**persegue**" os condrócitos presentes na zona de reserva (Figs. 5-6 e 5-10).
2. A **zona proliferativa** é caracterizada pela proliferação ativa dos condrócitos, que se alinham como **pilhas** celulares paralelas ao eixo do molde cartilaginoso. Essa zona mitoticamente ativa representa a zona de "fuga" da cartilagem, um mecanismo que eventualmente determina o alongamento do osso (Figs. 5-6 e 5-7). Já vimos como a **Ihh** e o **PTH-RP** modulam a população de condrócitos hipertróficos como um mecanismo para garantir o crescimento ativo da placa até a puberdade (Fig. 5-9).
3. A **zona hipertrófica** é definida tanto pela **apoptose dos condrócitos** quanto pela **calcificação** da matriz territorial que envolve as colunas de condrócitos anteriormente proliferados (Figs. 5-6 e 5-7). Apesar de "comprometidos", os condrócitos hipertróficos desempenham um papel importante no crescimento ósseo. Eles apresentam as seguintes características: (1) direcionam a **mineralização da cartilagem de matriz**, (2) **atraem vasos sanguíneos por meio da secreção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)**, (3) recrutam **macrófagos** (denominados **condroclastos**) **para degradar a matriz cartilaginosa**, (4) levam à substituição dos **condrócitos adjacentes ao pericôndrio por osteoblastos que formam o colar ósseo**, (5) **produzem colágeno do tipo X**, um marcador dos condrócitos hipertróficos, e, quando sua tarefa se completa, (6) sofrem **apoptose**.

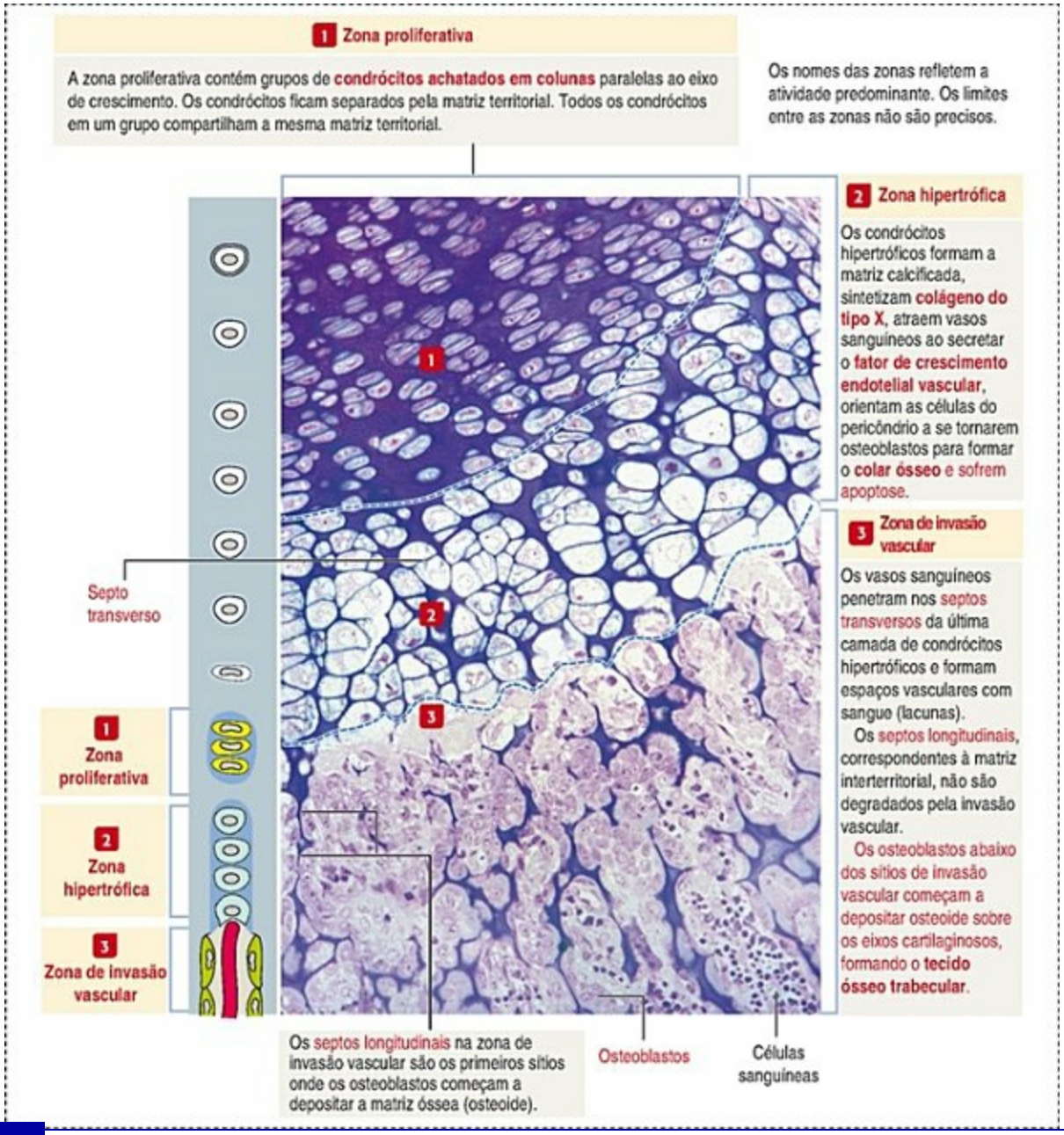


Figura 5-6 Ossificação endocondral: zonas de proliferação, hipertrófica e de invasão vascular

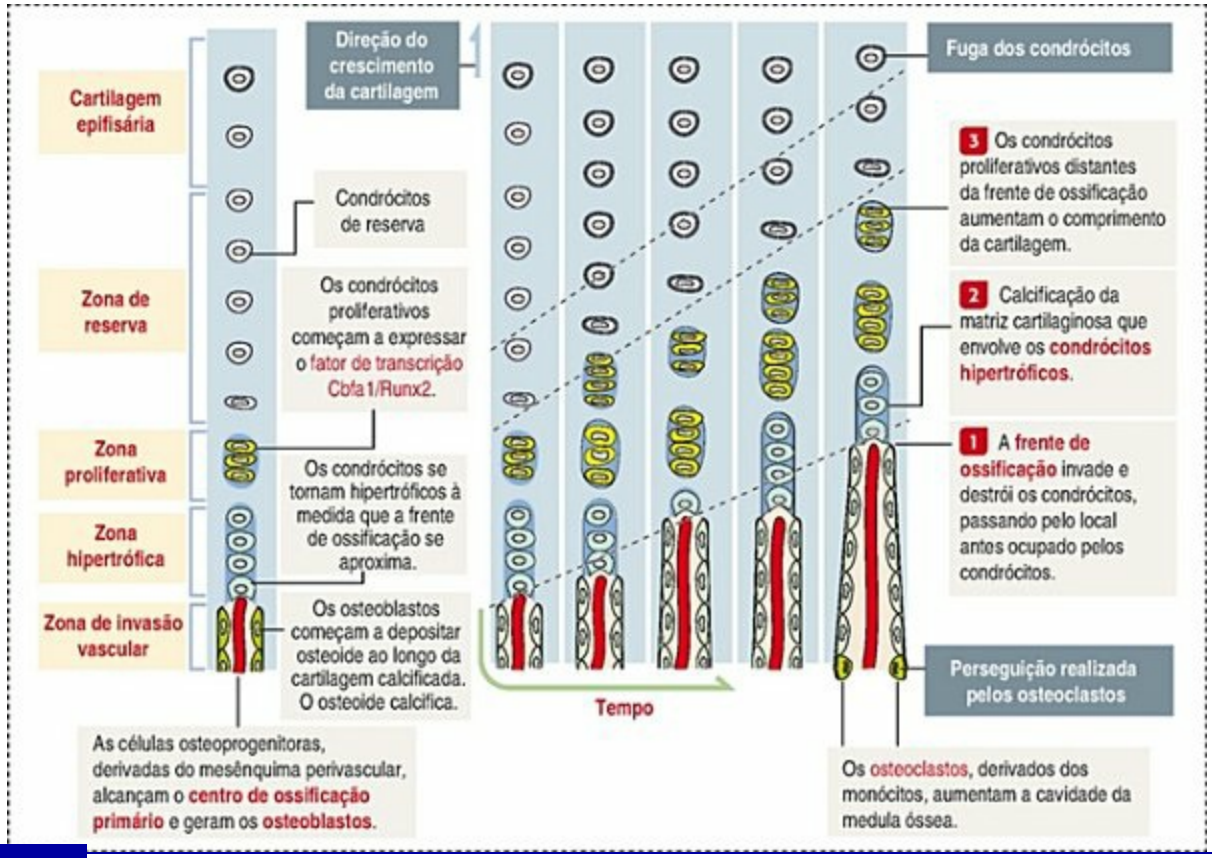


Figura 5-10 O crescimento do osso em comprimento envolve uma sequência de "perseguição" pelos osteoclastos e "fuga" dos condrócitos

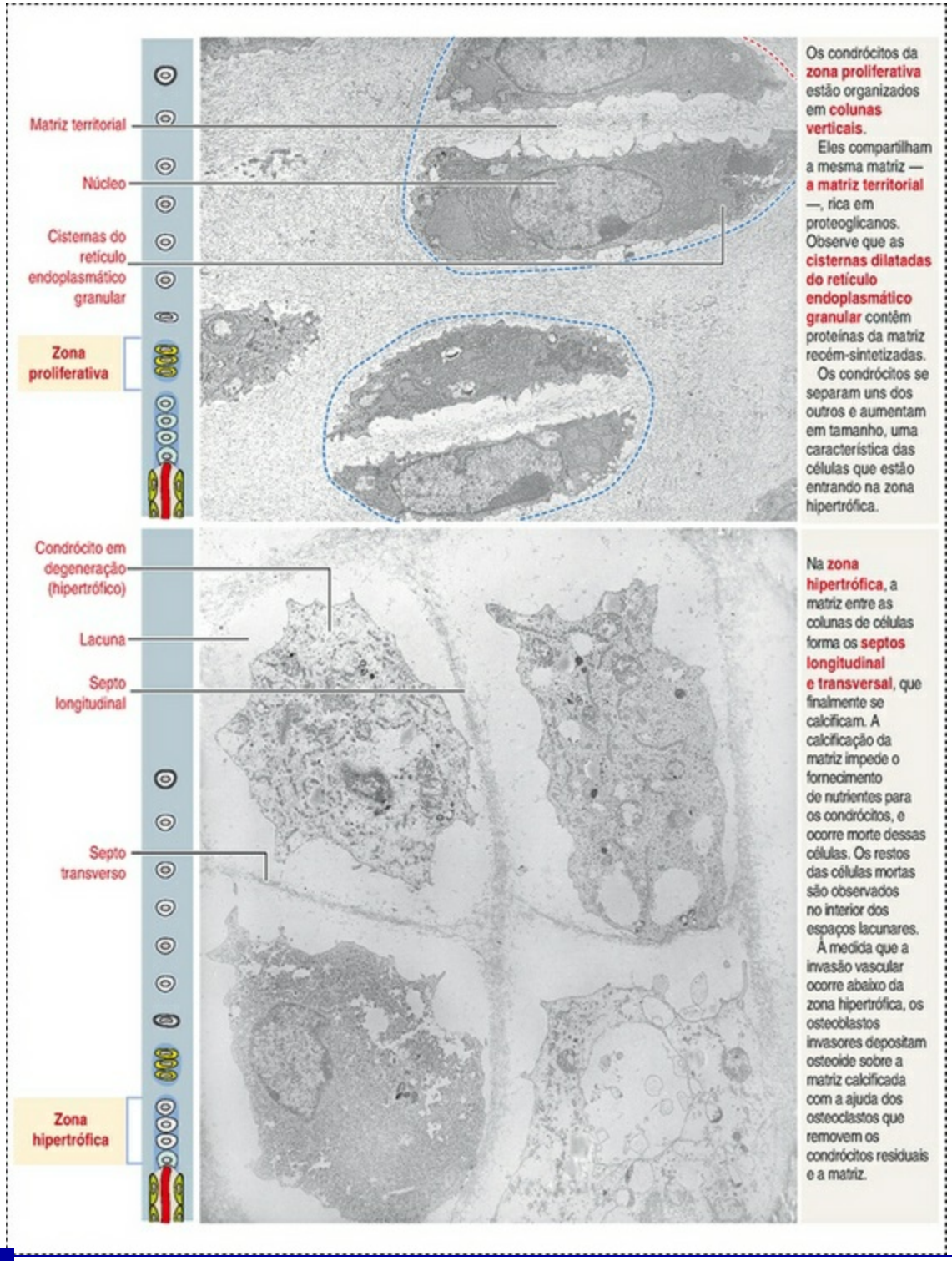


Figura 5-7 Ossificação endocondral: zonas proliferativa e hipertrófica

Os condrócitos dessa zona são significativamente maiores (hipertróficos). Como resultado, os septos que separam as colunas adjacentes parecem mais delgados devido ao efeito de compressão provocado pelos condrócitos hipertróficos. Uma calcificação provisória tem início nos **septos longitudinais**. A camada mais profunda, próxima à zona de invasão vascular, apresenta as extremidades cegas dos brotos capilares (Fig. 5-8) derivados da cavidade da medula óssea em desenvolvimento ocupada pelas células hematopoéticas (Cap. 6, Sangue e Hematopoese).

4. A **zona de invasão vascular** é o local onde os vasos sanguíneos penetram nos septos

transversais e carregam com eles as **células osteoprogenitoras** em migração. Convém lembrar que os condrócitos hipertróficos secretam **VEGF** para estimular a angiogênese nessa zona (Fig. 5-9).

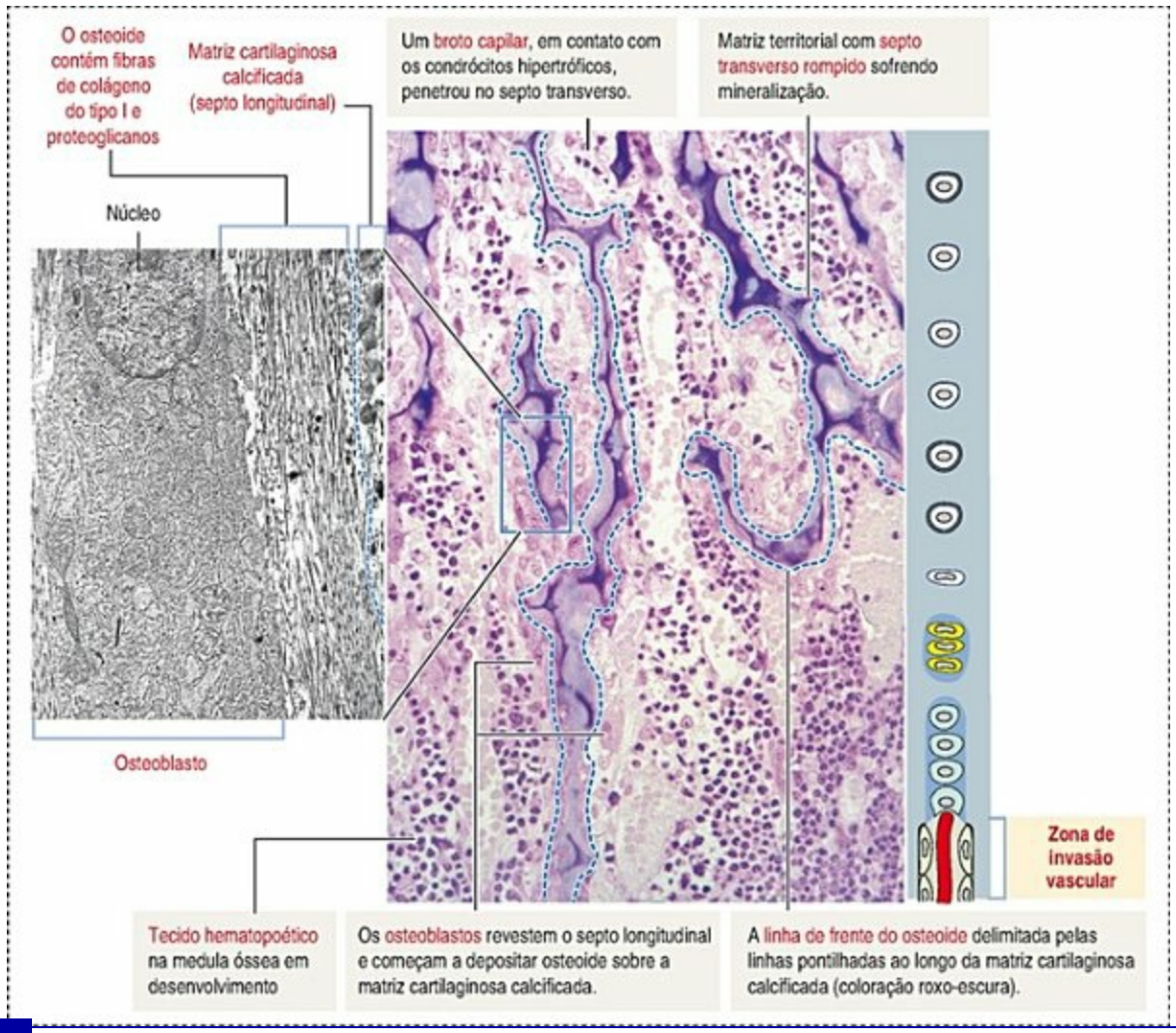


Figura 5-8 Ossificação endocondral: zonas hipertróficas e de invasão vascular

As células osteoprogenitoras dão origem aos osteoblastos que começam a revestir as superfícies dos centros expostos da cartilagem calcificada (coradas em azul — basófilas — na fotomicrografia na Figura 5-8) e iniciam a deposição de **osteoide** (corados em rosa — acidófilos — na Figura 5-8). O osteoide contém grande quantidade de fibras colágeno do tipo I imersas na matriz extracelular.

Os tabiques cartilaginosos são gradualmente substituídos por tecido ósseo. A deposição de osteoide marca o início da osteogênese, resultando na formação de **espículas ósseas** e, posteriormente, em **trabéculas**. Como consequência, o **osso esponjoso** aparece no meio do molde cartilaginoso.

À medida que o processo de ossificação avança em direção às zonas proliferativas adjacentes (um efeito de "perseguição"), a cavidade da medula óssea aumenta de tamanho devido à perda de cartilagem e erosão, pelos osteoclastos, das espículas ósseas recém-formadas (Fig. 5-10).

O colar periosteal cresce em comprimento e em espessura (por crescimento aposicional) no meio da diáfise e compensa a perda de tecido ósseo formado por ossificação endocondral, enquanto reforça gradualmente o molde de cartilagem em erosão.

A zona de reserva persiste por meio da contínua divisão celular, sendo responsável pelo contínuo crescimento no comprimento pela placa epifisária de crescimento, a qual permanece entre a diáfise e a epífise do osso. A **placa epifisária de crescimento** se torna reduzida a uma **linha epifisária** na puberdade até a maturidade, e o osso longo não cresce mais em comprimento.

Após a ossificação endocondral, a organização geral do osso longo é remodelada por meio da combinação da **reabsorção** mediada pelos **osteoclastos** em determinadas áreas e da deposição de um novo osso pelos osteoblastos em outras. Como resultado, o osso esponjoso é substituído pelo osso compacto por meio de um processo no qual os osteoblastos produzem camadas sobrepostas de tecido ósseo ou **lamelas** na superfície das cavidades longitudinais ocupadas pelos vasos sanguíneos. Consequentemente, uma arrumação concêntrica da lamela óssea circunda o vaso sanguíneo aprisionado no interior de um canal para formar o **sistema de Havers primitivo**.

Na literatura, existe alguma variação em relação à classificação das zonas de ossificação endocondral. As zonas de reserva, proliferativa, hipertrófica e de invasão vascular resumidas anteriormente fornecem um modo simples de guiar você através da complexidade da formação óssea e para o entendimento dos mecanismos de reparação óssea.

Finalmente, é importante ressaltar que as **moléculas reguladoras locais** (proteínas morfogenéticas ósseas, proteínas *hedgehog*, a via de sinalização RANK-RANKL e os fatores de crescimento dos fibroblastos) e **as proteínas sanguíneas circulantes** (fator de crescimento semelhante à insulina-1 [IGF-1], hormônio da tireoide, estrogênios, androgênios, vitamina D, retinoides e glicocorticoides) controlam tanto o desenvolvimento quanto o remodelamento dos ossos ao longo da vida. Enfatizaremos a função específica desses agentes biológicos à medida que forem abordados. Seu impacto na biologia do esqueleto e as oportunidades terapêuticas que confrontam um número cada vez maior de doenças genéticas e degenerativas devem ser apreciados.

Crescimento em espessura da diáfise

À medida que o osso cresce em comprimento, novas camadas de tecido ósseo são adicionadas às porções mais externas da diáfise por crescimento aposicional. Como resultado, a espessura da diáfise aumenta. A erosão simultânea da parede interna da diáfise resulta no alargamento da cavidade medular.

Novo tecido ósseo na forma de sistemas de Havers é adicionado abaixo do periósteo

através da sua camada osteogênica. A superfície da diáfise apresenta **cristas longitudinais** com **sulcos** entre estas. O periósteo contém vasos sanguíneos.

A seguinte sequência é observada (Fig. 5-11):

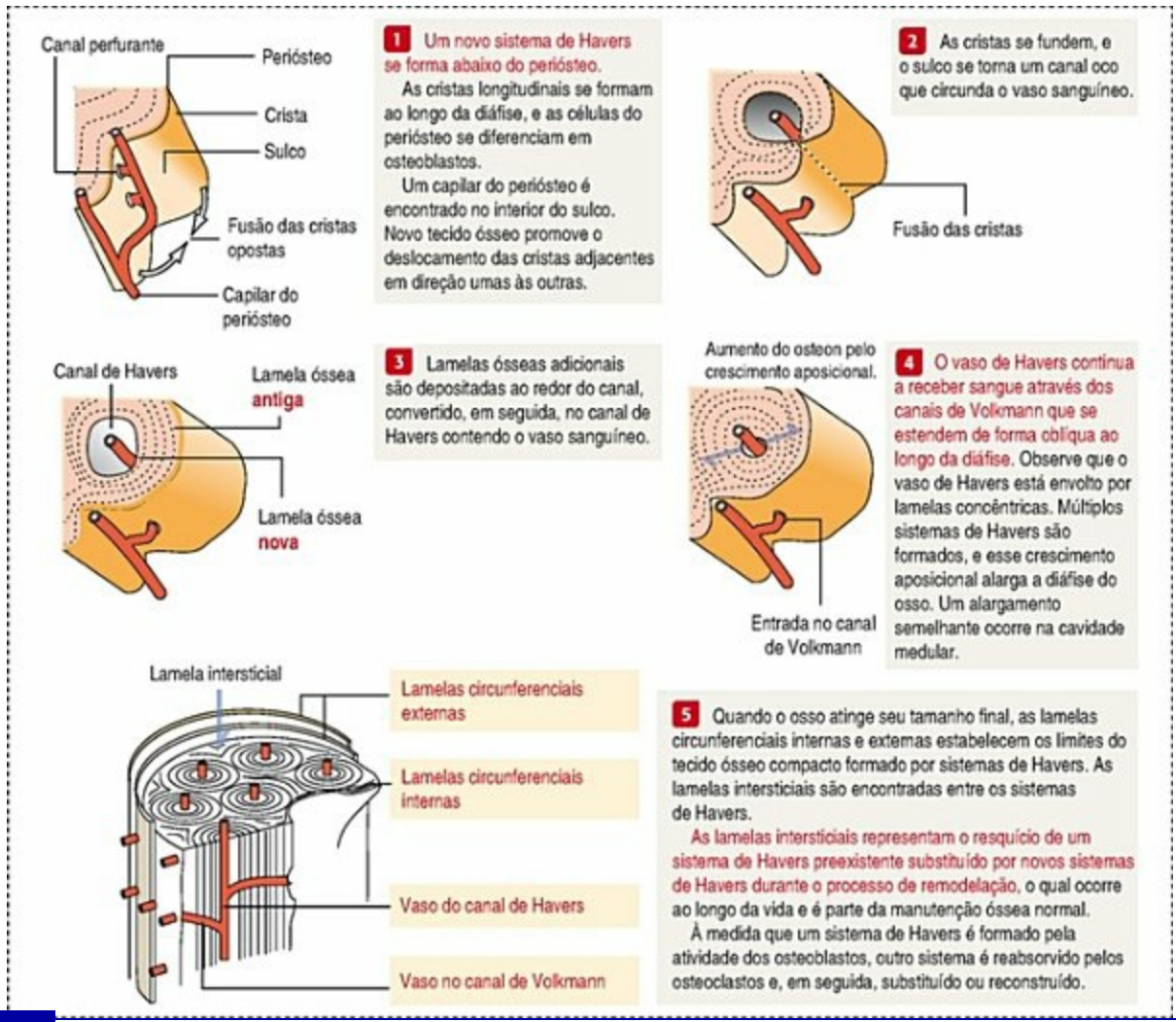


Figura 5-11 Crescimento ósseo a partir do periósteo

1. As cristas e os sulcos são revestidos por osteoblastos que proliferam e depositam osteoide. Como resultado, as cristas crescem em direção umas às outras e rodeiam um vaso periosteal, formando um canal. Os capilares periosteais longitudinais adjacentes dentro desses canais são conectados por vasos sanguíneos transversais. Estes últimos fazem parte dos **canais transversais (de Volkmann), que, diferentemente dos canais centrais (de Havers), não são envoltos por lamelas concêntricas**.
2. Os osteoblastos que revestem o canal depositam novas lamelas, convertendo esse canal em um sistema de Havers (ou osteon), um vaso sanguíneo central envolto por lamelas.
3. O crescimento aposicional adiciona, de forma contínua, lamelas sob o periósteo na região cortical da diáfise, que formam as **lamelas circunferenciais externas**. Esse processo de modelagem e remodelagem ocorre com a participação dos osteoclastos que realizam a erosão do tecido ósseo localizado entre as lamelas circunferenciais

externas e o osteon. Como consequência, as lamelas intersticiais preenchem os espaços entre os osteons e o que resta do sistema lamelar circunferencial externo.

4. Os osteoblastos que revestem a superfície interna desenvolvem as **lamelas circunferenciais internas** por meio de um mecanismo semelhante ao descrito para as lamelas circunferenciais externas, exceto pelo fato de que os vasos sanguíneos aprisionados nos canais não são periosteais e, sim, ramos de uma artéria nutridora formada originalmente de um broto periosteal, como descrito anteriormente.

Remodelação óssea

A remodelação do osso consiste na substituição do tecido ósseo recém-formado e tecido ósseo mais antigo por meio de uma sequência de reabsorção-produção com a participação dos osteoclastos e osteoblastos. A remodelação óssea é um processo contínuo ao longo da vida e ocorre em áreas aleatórias. **Seu propósito é estabelecer um ponto ideal de resistência óssea com o reparo de lesões microscópicas (denominadas microfissuras) e manter a homeostasia do cálcio**.

As microfissuras ficam limitadas a uma região do osteon (p. ex., lesão nos canalículos, o que interrompe a comunicação célula-célula dos osteócitos, levando à morte celular). Podem ser reparadas por meio do processo de remodelação osteoclasto-osteoblasto. Quando a arquitetura do osteon se apresenta defeituosa, as microfissuras se tornam generalizadas, podendo ocorrer uma fratura óssea completa.

Sob condições normais, a quantidade de tecido ósseo reabsorvido é substituída pelo mesmo volume de tecido ósseo novo. Caso o volume reabsorvido não seja completamente substituído por novo tecido ósseo, o tecido fica enfraquecido e surge o risco de fraturas espontâneas.

Existem duas formas de remodelação óssea: (1) a **remodelação do tecido ósseo cortical (tecido ósseo compacto)**; (2) a **remodelação do tecido ósseo trabecular**. A **remodelação óssea cortical** consiste na reabsorção de sistemas de Havers antigos, seguida pela organização de novos sistemas de Havers (Fig. 5-12). A **remodelação óssea trabecular** ocorre na superfície do osso (Fig. 5-12), diferentemente da remodelação óssea cortical, que ocorre dentro do osteon. A superfície endosteal trabecular é remodelada por um mecanismo semelhante ao da remodelação óssea cortical.

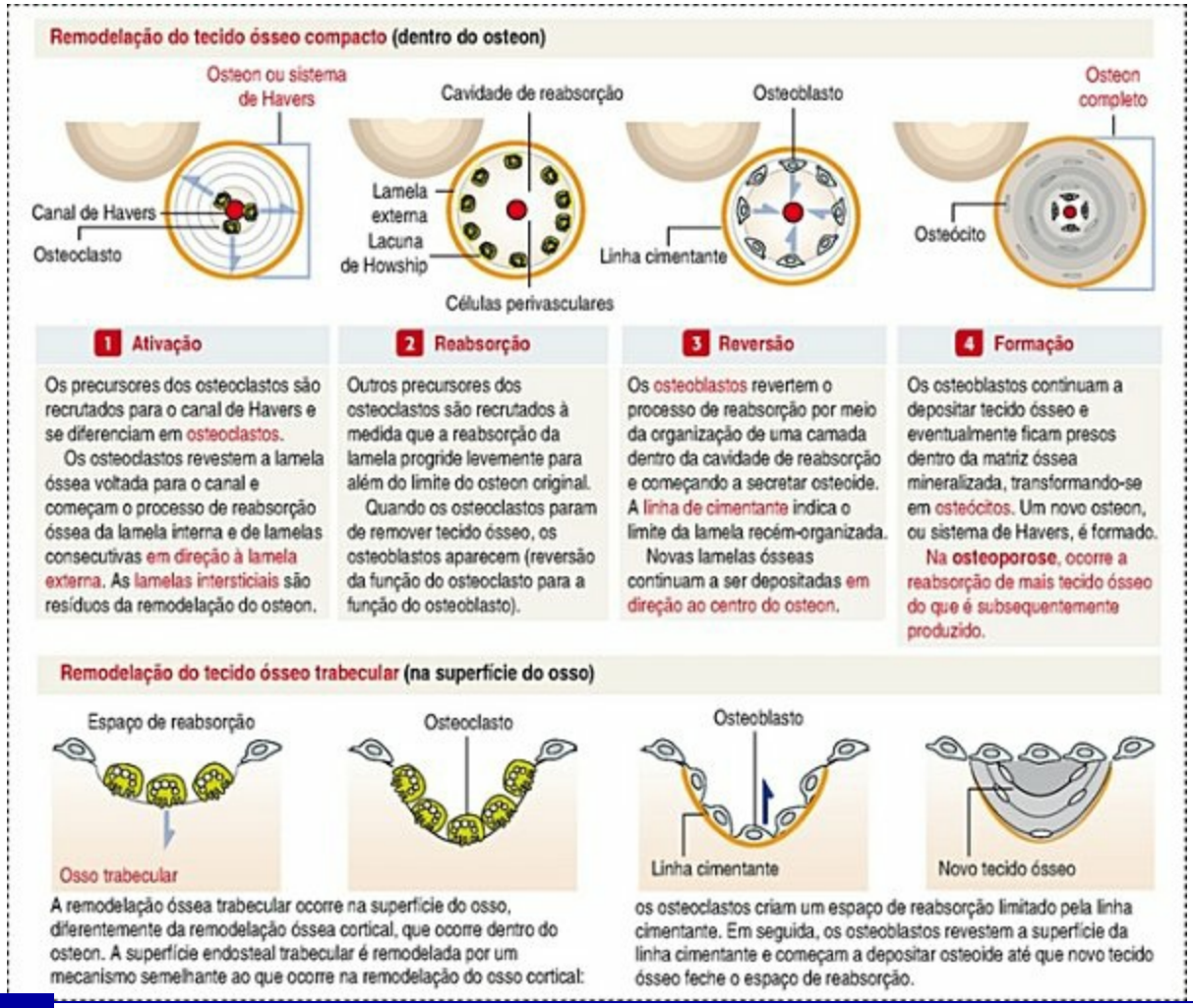


Figura 5-12 Remodelação óssea

Significado clínico: doenças ósseas hereditárias e degenerativas

A ossificação abrange o **crescimento**, a **modelagem** e a **remodelagem** do tecido ósseo, processos mediados por osteoblastos e osteoclastos sob o controle dos fatores reguladores locais e moléculas de sinalização transportadas pelo sangue, como o **hormônio da paratireoide** e a **vitamina D_3**. Muitas condições podem alterar o esqueleto ao afetar a remodelação óssea mediada pelas células ou perturbar a mineralização da matriz extracelular.

O **raquitismo** e a **osteomalacia** constituem um grupo de distúrbios ósseos caracterizados por **defeito na mineralização da matriz óssea** (osteoide), frequentemente causados pela **falta de vitamina D_3**. O raquitismo é observado em crianças e produz deformidades no esqueleto. A osteomalacia ocorre em adultos, e é causada devido à mineralização pobre da matriz óssea.

Já ressaltamos a importância da via de sinalização RANK-RANKL como alvo farmacológico para o tratamento da **osteoporose** por meio do controle da osteoclastogênese.

A **osteopetrose** (“osso semelhante a pedra”) abrange um grupo de doenças

hereditárias caracterizadas pela função **anormal dos osteoclastos**. O osso fica anormalmente frágil e se quebra como uma rocha porosa. O canal da medula óssea não está desenvolvido, e a maior parte do osso é do tipo imaturo devido à ausência de remodelação.

Já discutimos anteriormente uma mutação no gene do ***fator estimulador de colônia 1***, cuja expressão é necessária à formação dos osteoclastos (Cap. 4, Tecido Conjuntivo-Tecido Ósseo). Uma variante clínica da osteopetrose, também conhecida como **doença dos ossos de mármore** ou **doença de Albers-Schönberg**, é causada por uma deficiência de **anidrase carbônica II**, necessária para os osteoclastos acumularem H^+ na reabsorção das lacunas de Howship e acidificarem o ambiente a fim de possibilitar a ativação da enzima de secreção catepsina K.

A **fibrodisplasia ossificante progressiva** (FOP) é um distúrbio autossômico dominante extremamente raro do tecido conjuntivo. As principais características clínicas são **malformações no esqueleto** (mãos e pés) presentes no nascimento e a **ossificação dos tecidos moles** (músculos do pescoço e das costas) precipitada por traumatismo. Também ocorre formação óssea ectópica nos ligamentos, fáscias, aponeuroses, tendões e cápsulas articulares.

Os pacientes com FOP apresentam mutação no gene que codifica o **receptor de activina do tipo 1A** (**ACVR1**), um receptor da proteína morfogenética óssea (BMP). As BMPs são membros da superfamília do fator transformador do crescimento β com um papel no desenvolvimento do osso e de outros tecidos. A mutação consiste na substituição da histidina por arginina na posição 206 da sequência de 509 aminoácidos do ACVR1. Esta substituição de um único aminoácido resulta na ativação anormal do ACVR1, levando à transformação do tecido conjuntivo e tecido muscular em um esqueleto secundário.

Articulações

Os ossos são interligados por articulações, ou juntas, que permitem o movimento. As **sinartroses** são articulações que permitem pouco ou nenhum movimento (ossos cranianos, quadris e esterno). As **anfiartroses** permitem um leve movimento (discos intervertebrais e corpos de vértebras). As **diartroses** permitem um movimento livre.

Em uma **articulação do tipo diartrose**, uma **cápsula** une as extremidades dos ossos. A cápsula é revestida por uma **membrana sinovial** que delimita a cavidade articular ou sinovial. A **cavidade sinovial** contém um **fluido** que é necessário para reduzir o atrito entre as peças de cartilagem de hialina que cobrem as superfícies articulares opostas.

A cartilagem articular é praticamente uma cartilagem de hialina típica, exceto pelo fato de que **não possui um pericôndrio** e apresenta uma organização única de fibras

colágenas na forma de arcos sobrepostos. As arcadas de colágeno suportam o estresse mecânico das superfícies articulares.

A **cápsula articular** consiste em **duas camadas**: uma camada externa de tecido conjuntivo denso com vasos sanguíneos e nervos, e uma camada interna, denominada **membrana sinovial**. A superfície interna da membrana sinovial é recoberta por uma ou duas camadas de **células sinoviais** sobre o tecido conjuntivo (Fig. 5-13). Existem duas classes de células sinoviais: (1) as **células sinoviais do tipo A** semelhantes a **macrófagos** e (2) as **células sinoviais do tipo B semelhantes a fibroblastos**. Não existe lâmina basal separando as células sinoviais do tecido conjuntivo. O tecido conjuntivo possui uma rica rede de **capilares fenestrados**.

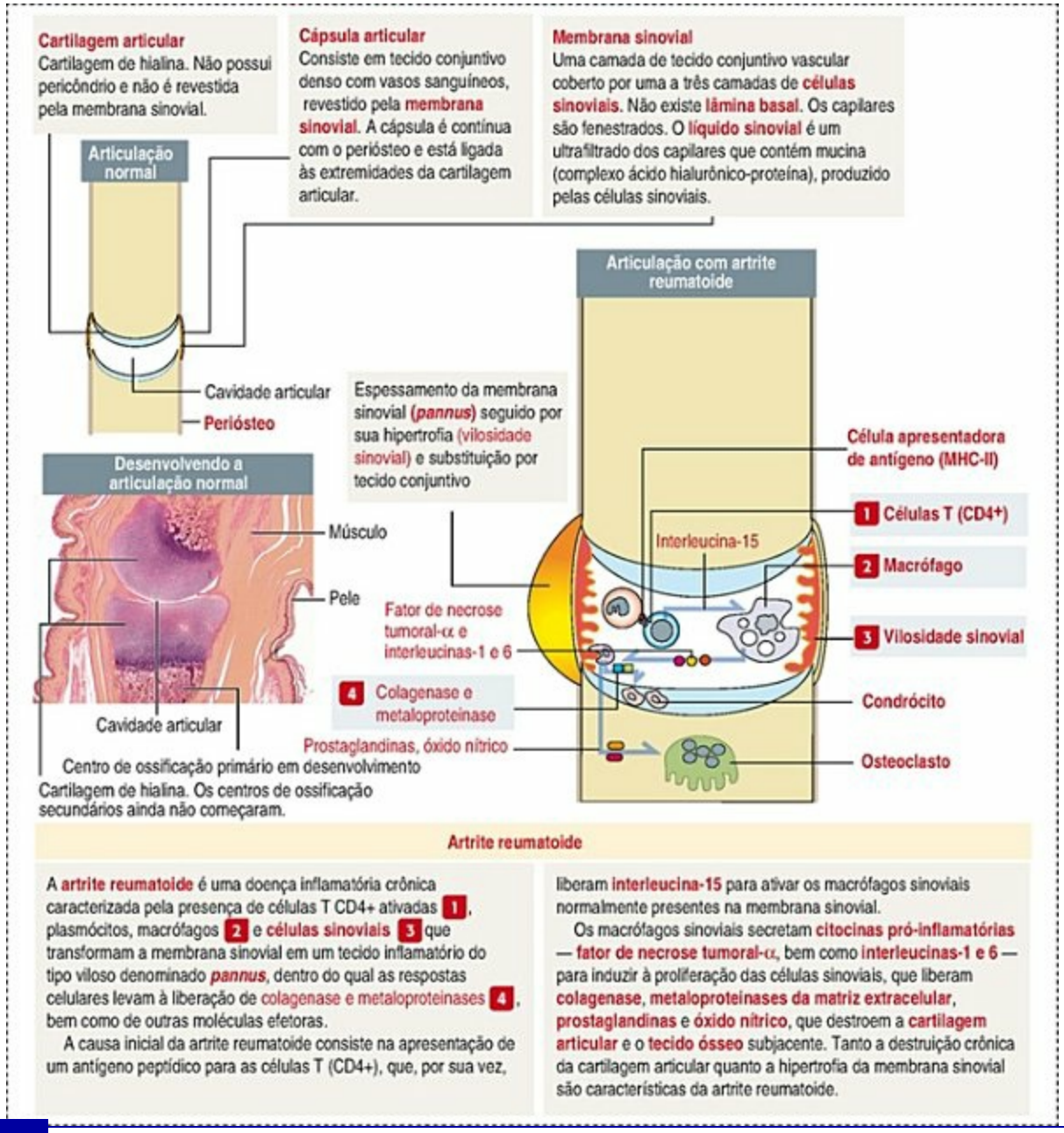


Figura 5-13 Articulações e artrite

O **líquido sinovial** é um produto combinado de células sinoviais e do ultrafiltrado dos capilares. Esse líquido é rico em **ácido hialurônico**, **glicoproteínas** e **leucócitos**.

Significado clínico: artrite reumatoide

A **artrite reumatoide** é uma doença inflamatória crônica e destrutiva comum das articulações, que começa com um processo proliferativo da membrana sinovial, levando à erosão da cartilagem articular e à destruição do tecido ósseo subjacente.

O evento inicial consiste na ativação das células T $CD4^+$ por um antígeno indeterminado. As células T $CD4^+$ ativadas estimulam a produção do **fator de necrose tumoral** α (**TNF-α**), **interleucina-2** (**IL-2**) e **interleucina-6** (**IL-6**), bem como a secreção de **colagenase** e **metaloproteinases** pelos monócitos, macrófagos e células sinoviais semelhantes a fibroblastos. As células T $CD4^+$ ativadas estimulam as células B a se diferenciarem em **plasmócitos** para que estes produzam imunoglobulinas e o **fator reumatoide**.

O TNF-α, IL-1 e IL-6 são citocinas-chave na condução da inflamação na artrite reumatoide (Fig. 5-14). O TNF-α e a IL-1 podem ser detectados no líquido sinovial dos pacientes com artrite reumatoide. Essas citocinas estimulam as células sinoviais semelhantes a fibroblastos, osteoclastos e condrócitos a liberarem metaloproteinases de matriz que destroem a cartilagem e o tecido ósseo.

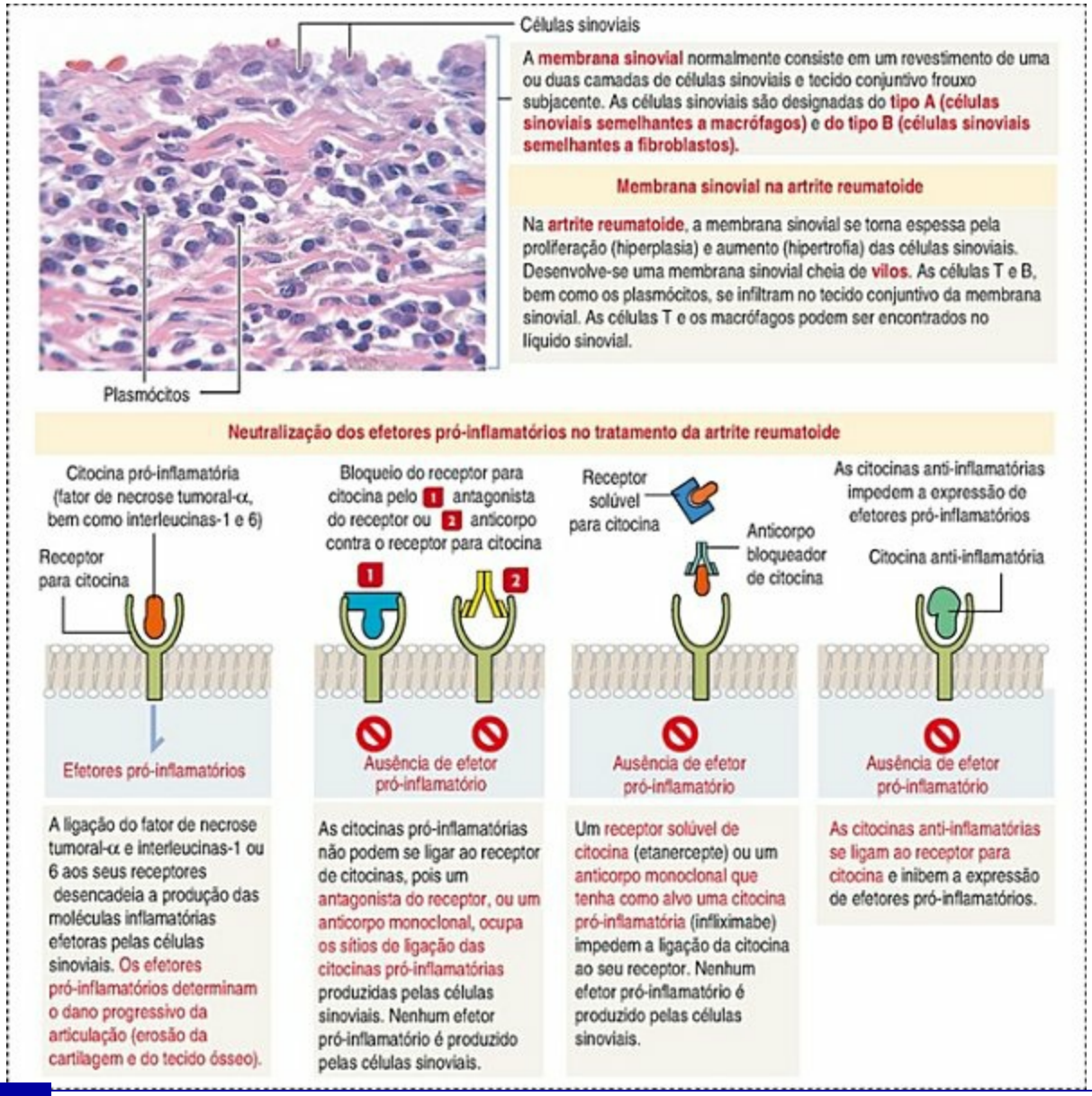
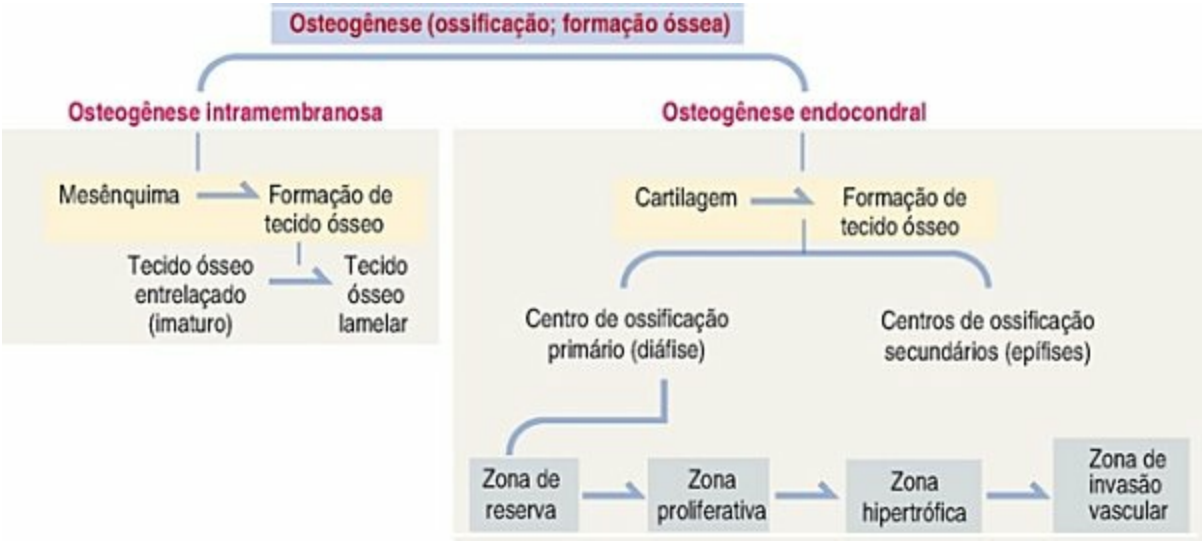


Figura 5-14 Membrana sinovial na artrite reumatoide

A neutralização das citocinas pró-inflamatórias por receptores solúveis ou anticorpos monoclonais é atualmente utilizada para o tratamento dos pacientes com artrite reumatoide. A Figura 5-14 fornece um resumo das principais estratégias terapêuticas utilizadas para supressão da inflamação e na prevenção de danos nas articulações.



Mapa conceitual | Osteogênese

Conceitos essenciais | Osteogênese

- **Existem dois processos de osteogênese** (formação de tecido ósseo ou ossificação): (1) **ossificação intramembranosa** e (2) **ossificação endocondral**.

 Ambos os processos têm um aspecto em comum: a transformação de uma rede trabecular primária (também chamada de **esponjosa primária**) em tecido ósseo maduro. Entretanto, eles diferem no ponto inicial: **a ossificação intramembranosa consiste na transformação de um molde mesenquimal em tecido ósseo; e a ossificação endocondral consiste na substituição de um molde de cartilagem de hialina preexistente por tecido ósseo**.

- A **ossificação intramembranosa** é característica dos ossos chatos do crânio. A seguinte sequência é observada: (1) os agregados ou condensações de mesênquima são formados em diferentes sítios, (2) as células mesenquimais se diferenciam em osteoblastos para formar o **blastema ósseo**, originado por crescimento intersticial, (3) a matriz óssea ou **osteoide, contendo colágeno do tipo I e proteínas não colagenosas,** é depositada pelos osteoblastos, (4) o cálcio transportado pelo sangue é depositado no osteoide, que se torna calcificado (mineralizado), (5) os osteoblastos ficam presos na matriz mineralizada e se diferenciam em osteócitos, conectados uns com os outros por prolongamentos celulares, formando uma rede, e (6) novos osteoblastos aparecem ao longo da superfície do **tecido ósseo primário** ou centro de ossificação primário, formando uma **trabécula**. Numerosas trabéculas se alargam devido ao **crescimento aposicional** e se **fundem** para formar o **tecido ósseo imaturo (entrelaçado)**. Convém observar que a ossificação intramembranosa começa como crescimento intersticial e continua devido ao crescimento aposicional.

 As etapas finais consistem na conversão do tecido ósseo das camadas internas e externas em osso compacto ou lamela óssea do **tipo de Havers (lamelas concêntricas em torno de um espaço que contém vasos sanguíneos).** O centro do osso membranoso permanece como osso esponjoso, denominado **díploe**. As camadas conectoras internas e externas se tornam o **periósteo** e o **endósteo,** respectivamente.

- A **ossificação endocondral** é característica dos ossos longos, da coluna vertebral e da pelve. A seguinte sequência é observada: (1) os condrócitos no centro do molde da cartilagem de hialina se tornam hipertróficos e começam a sintetizar **colágeno do tipo X** e **fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)**; (2) os vasos sanguíneos provenientes do pericôndrio invadem o centro de cartilagem hipertrófica, cuja matriz se torna calcificada; o **centro**

de ossificação primário é estabelecido; (3) as células internas do pericôndrio formam um delgado **colar periosteal** na região mediana da haste ou **diáfise**. O colar periosteal forma o **tecido ósseo imaturo** — por meio do processo de ossificação intramembranosa — abaixo do futuro periósteo; (4) os vasos sanguíneos invadem o espaço anteriormente ocupado pelos condrócitos hipertróficos e as **células osteoprogenitoras** e **células hematopoéticas** chegam através do tecido perivascular; e (5) as células osteoprogenitoras se diferenciam em **osteoblastos**, que se alinham ao longo da matriz e cartilagem calcificada e começam a depositar o osteoide. O **centro de ossificação primário** agora consiste em dois componentes: o **colar periosteal** e o **centro de ossificação** no interior do molde de cartilagem.

- Duas etapas ocorrem em seguida: (1) **o crescimento em comprimento do futuro osso longo**, e (2) o desenvolvimento de **centros de ossificação secundários nas epífises**.

O crescimento em comprimento de um osso longo depende do crescimento intersticial da cartilagem de hialina enquanto o centro da cartilagem está sendo substituído por osso. Os centros de ossificação secundários consistem na substituição da cartilagem hialina por **tecido ósseo esponjoso**, exceto a cartilagem articular e um delgado disco, a **placa epifisária de crescimento**, nas **metáfises** (ligando a diáfise às epífises).

A placa de crescimento mantém a capacidade de condrogênese e, após a puberdade, é substituída pela **linha epifisária**. A condrogênese da placa de crescimento e a formação do colar pericondrial são reguladas pela proteína secretória *Indian hedgehog* **(Ihh)** de uma forma parácrina.

A Ihh, secretada pelos condrócitos da zona proliferativa do molde da cartilagem de hialina próximos à placa de crescimento, estimula a síntese do **peptídio relacionado ao hormônio da paratireoide (PTH-RP)** pelas células da camada condrogênica do pericôndrio.

O PTH-RP apresenta duas funções: primeiro, liga-se ao seu receptor presente na superfície dos condrócitos da **zona de reserva** da placa de crescimento para **estimular a proliferação celular**; segundo, liga-se aos condrócitos da **zona proliferativa** para **impedir a sua hipertrofia**. Essencialmente, o PTH-RP mantém ativo o potencial de desenvolvimento da placa de crescimento até que a altura programada do indivíduo seja alcançada.

- A **ossificação endocondral** consiste em quatro principais zonas histológicas: (1) a **zona de reserva**, composta pela cartilagem de hialina "fugindo" da "perseguição" da frente de ossificação, a zona de invasão vascular; (2) a **zona proliferativa,** caracterizada pela replicação ativa dos condrócitos, formando pilhas de grupos isógenos que também estão fugindo da perseguição da zona de invasão vascular; (3) a **zona hipertrófica**, a "facilitadora" da zona de invasão vascular devido à produção de VEGF, recrutando condroclastos semelhantes a macrófagos para destruir a matriz calcificada da cartilagem, instruindo as camadas condrogênicas do pericôndrio adjacente a se tornarem osteoblastos e formar o colar ósseo, bem como produzir colágeno do tipo X, uma característica da sua natureza hipertrófica; (4) a **zona de invasão vascular**, o sítio onde os brotos de vasos sanguíneos penetram **septos transversais da cartilagem calcificada**, trazendo células osteoprogenitoras e hematopoéticas. Uma característica desta zona são as **espículas**, que se tornarão **trabéculas**. Uma espícula consiste em um eixo central do septo longitudinal da cartilagem calcificada coberto por osteoide produzido pelos osteoblastos que recobrem essa superfície.

O tecido ósseo imaturo ou entrelaçado é formado, e esse tipo de tecido primitivo se tornará uma lamela ou **sistema de Havers primitivo**, utilizando os vasos sanguíneos como centro axial para a organização concêntrica das lamelas. Este último processo ocorre com a ajuda dos **osteoclastos**. Lembre-se de que os osteoblastos possuem duas tarefas principais: continuar a formar o tecido ósseo — até que sejam aprisionados em lacunas como osteócitos — e controlar a osteoclastogênese através da via de sinalização RANK-RANKL.

• A **formação de tecido ósseo a partir do periósteo** consiste na transformação do tecido ósseo imaturo — produzido pela formação óssea intramembranosa — em osso compacto lamelar, formado sob o periósteo ao longo da diáfise. A tarefa é construir um arcabouço cilíndrico forte ao redor do osso oco, formado pela ossificação endocondral e o desenvolvimento da medula hematopoética.

Os seguintes componentes são observados: (1) **cristas longitudinais de tecido ósseo lamelar**, (2) **sulcos entre as cristas** e (3) um vaso sanguíneo ocupando cada sulco. As cristas e os sulcos são revestidos por osteoblastos. As cristas avançam em direção umas às outras e aprisionam um vaso sanguíneo dentro de um canal. **Os vasos sanguíneos longitudinais se tornarão os centros dos sistemas de Havers ou osteons; os vasos sanguíneos transversais supridores ocuparão um canal denominado canal de Volkmann.** Convém lembrar que o sistema de Havers apresenta lamelas concêntricas; o canal de Volkmann, não.

O crescimento ósseo aposicional continua sob o **periósteo** para formar as **lamelas circunferenciais externas**. Os osteoblastos que constituem o **endósteo** formam as **lamelas circunferenciais internas**, também por meio do crescimento aposicional. Uma diferença é que os vasos sanguíneos circundados pela lamela circunferencial externa são derivados de ramificações dos **vasos sanguíneos periosteais,** e as lamelas circunferenciais internas são abastecidas com ramificações da **artéria nutridora.**

• A **remodelação óssea** é um processo contínuo e aleatório que consiste na substituição de tecido ósseo recém-formado e antigo por meio de uma sequência de reabsorção e produção com a participação cooperativa dos osteoblastos e osteoclastos.

Existem duas formas de remodelação óssea: (1) **remodelação do tecido ósseo cortical** e (2) **remodelação do tecido ósseo trabecular**.

A remodelação do tecido ósseo cortical ocorre em sistemas de Havers mais antigos por meio da reorganização de novos sistemas. Os osteoclastos começam erodindo da lamela voltada para o canal central até que alcancem a lamela mais externa. Esse processo é definido como **cone cortante**: o ápice do cone inicia o processo de degradação pelos osteoclastos, e a base do cone conclui a degradação. As lamelas residuais do processo de degradação em andamento são empurradas para entre os osteons intactos, formando as **lamelas intersticiais**. A etapa de **reversão da função dos osteoclastos para a função dos osteoblastos** indica o início do processo de reconstrução pelos osteoblastos da periferia em direção ao canal central, onde o vaso sanguíneo está localizado. Novamente, é importante lembrar que a via de sinalização RANK-RANKL coordena a etapa de reversão da remodelação óssea. O ponto de partida da reconstrução é indicado pela **linha cimentante**, uma estrutura que absorve as **microfissuras** criadas por cargas de forças que atuam sobre o osso.

A remodelação do tecido ósseo trabecular tem a mesma sequência de reabsorção pelos osteoclastos e reversão da função dos osteoclastos para a função dos osteoblastos. A principal diferença é que esse processo ocorre na superfície do tecido ósseo, e não no osteon.

• A **osteopetrose** engloba um grupo de doenças hereditárias caracterizadas pela função anormal ou inexistente dos osteoclastos. A **osteoporose** é uma doença degenerativa óssea na qual o processo de degradação óssea guiado pelos osteoclastos não é completamente compensado pela mesma produção de tecido ósseo pelos osteoblastos. O **raquitismo** é um defeito na mineralização da matriz óssea observado em crianças. A **osteomalacia** é a consequência da mineralização deficiente da matriz óssea observada em adultos. A **fibrodisplasia ossificante progressiva** (FOP) é uma doença hereditária do tecido conjuntivo que consiste na ossificação anômala dos tecidos muscular e conjuntivo,

bem como em malformações do esqueleto. Mutação no receptor **ACVR1 (receptor da activina do tipo 1A)** da proteína morfogênica óssea leva à ativação desregulada do receptor e depósito de tecido ósseo em tecidos não esqueléticos.

- As **articulações** podem ser classificadas em **sinartroses** (que permitem pouco ou nenhum movimento), **anfiartroses** (que permitem algum movimento) e **diartroses** (que permitem um movimento livre). Uma diartrose consiste em uma camada externa vascularizada de tecido conjuntivo denso, a **cápsula**, contínua com o periósteo. A cápsula envolve a articulação e delimita a **cavidade sinovial**, que contém um **líquido** produzido pelas células de revestimento da **membrana sinovial**.

 A **artrite reumatoide** é uma doença inflamatória crônica e destrutiva das articulações. Começa com um processo proliferativo da membrana sinovial, seguido pela erosão da cartilagem articular, sendo concluído com a destruição do osso subjacente. Os eventos iniciais são desencadeados pela ativação das células T $CD4^+$ por um antígeno indeterminado. As células T $CD4^+$ e as células apresentadoras de antígeno induzem a uma proliferação vilosa das células sinoviais (denominada *pannus*) e à produção do fator de necrose tumoral α, interleucinas, colagenases e metaloproteinases **(efetores pró-inflamatórios)**, os quais continuam a desencadear uma resposta inflamatória pelas células sinoviais. Os efetores pró-inflamatórios podem ser neutralizados por bloqueadores farmacológicos dos receptores específicos.

6.

SANGUE E HEMATOPOESE

SANGUE

O sangue é um tecido conjuntivo especializado constituído de **células** e **plasma**. Esses componentes podem ser separados por centrifugação se o sangue for coletado na presença de anticoagulantes. Os eritrócitos (ou hemácias) sedimentados constituem cerca de **45%** do volume sanguíneo. Essa porcentagem do volume de eritrócitos é o **hematócrito**. Sobre a camada dos eritrócitos fica a **camada leucoplaquetária**, que contém os **leucócitos** (células brancas) e as **plaquetas**. A fração sobrenadante transparente acima das hemácias sedimentadas é o plasma. O volume de sangue em um adulto normal é de **5** a **6 L**.

Plasma

O plasma é o componente líquido do sangue (Fig. 6-1). Contém sais e compostos orgânicos (que incluem aminoácidos, lipídios, vitaminas, proteínas e hormônios). Na ausência de anticoagulantes, os elementos celulares do sangue, junto com as proteínas do plasma (principalmente o **fibrinogênio**), formam um coágulo no tubo de ensaio. A porção líquida é chamada de **soro**, que é basicamente plasma sem fibrinogênio.

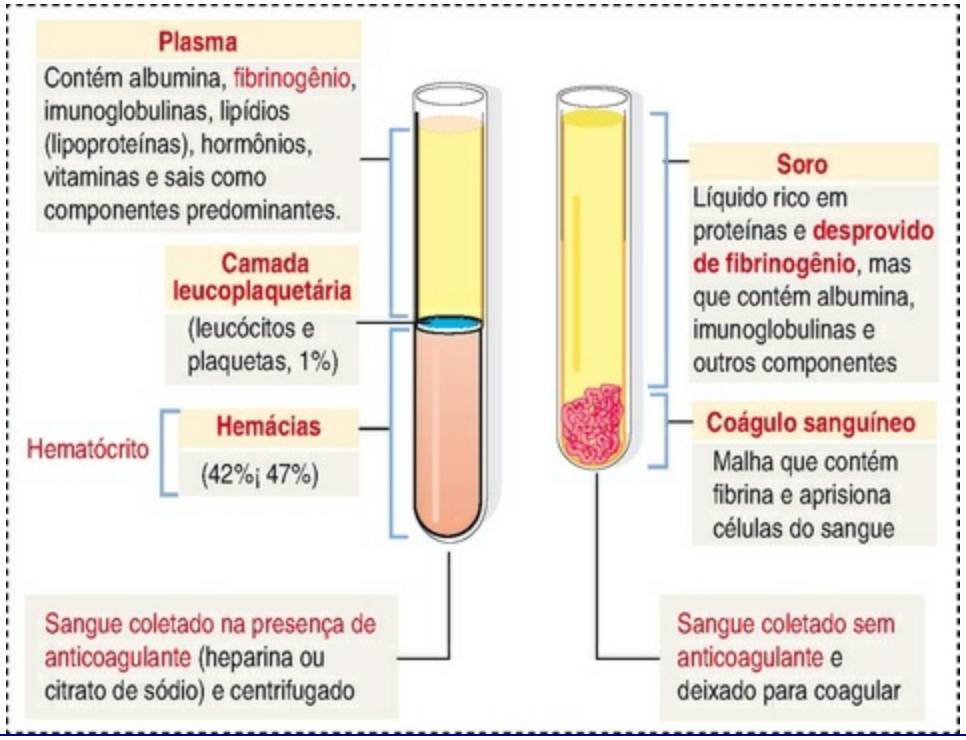


Figura 6-1 Sangue: plasma, soro e células

Elementos celulares do sangue: hemácias (eritrócitos)

As hemácias, também chamadas eritrócitos (do grego *erythros*, vermelho; *kytos*, célula), são células anucleadas com formato bicôncavo que medem **7,8 μm** de diâmetro (não fixadas). As hemácias não possuem organelas e são compostas apenas por uma membrana plasmática, o citoesqueleto subjacente (Fig. 6-2), hemoglobina e enzimas glicolíticas.

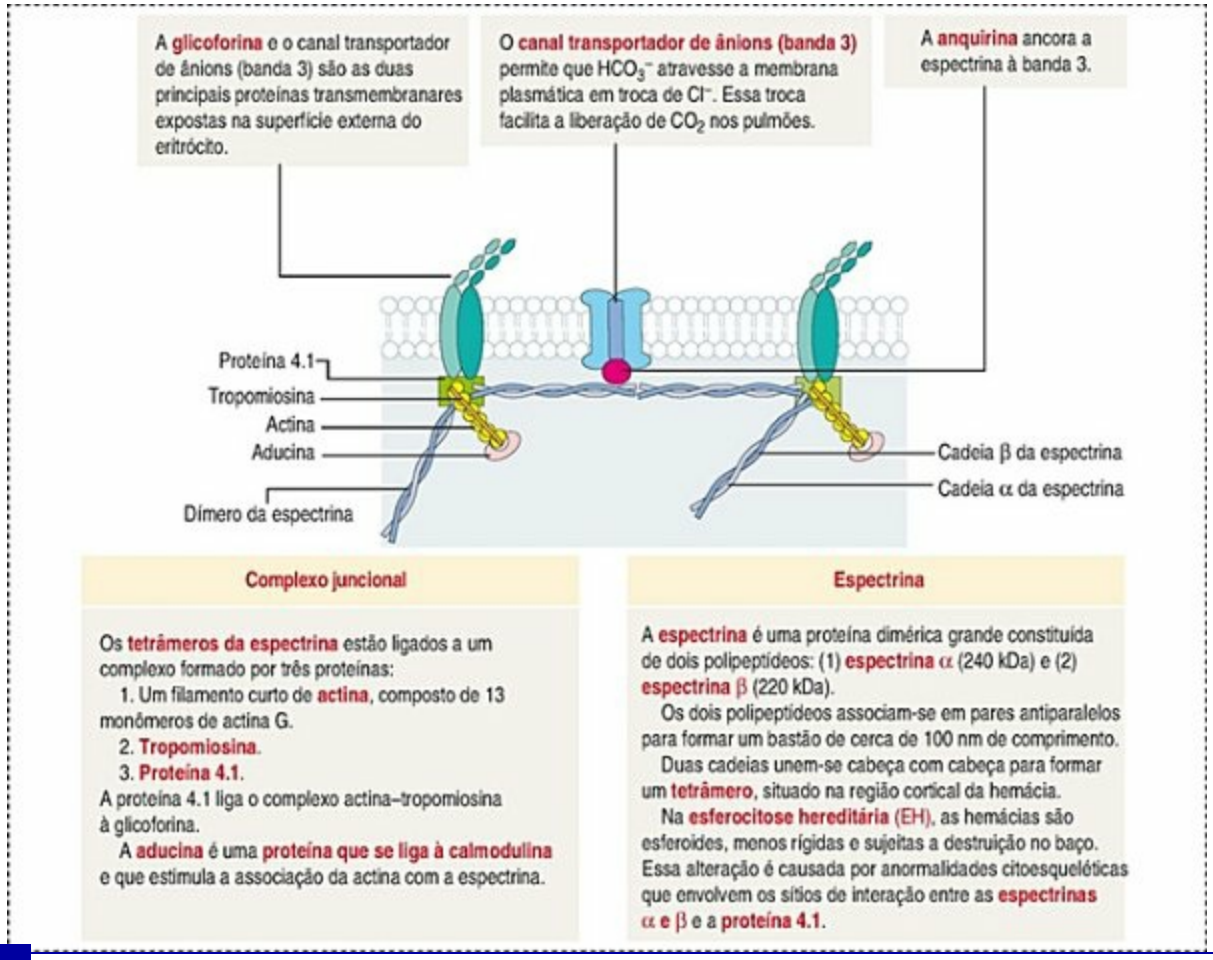


Figura 6-2 Membrana celular de uma hemácia

As hemácias (número médio: **4 a 6 × 10⁶ por mm³**) circulam durante **120 dias**. As hemácias senescentes são removidas por fagocitose ou destruídas por **hemólise** no baço. Na circulação, são substituídas por **reticulócitos**, que completam a síntese da hemoglobina e a maturação, 1 a 2 dias depois de entrarem na corrente sanguínea. Os reticulócitos representam **1%** a **2%** das hemácias circulantes. As hemácias transportam oxigênio e dióxido de carbono e estão restritas ao sistema circulatório.

Significado clínico: anormalidades do citoesqueleto e da hemoglobina

A **eliptocitose** e a **esferocitose** são alterações na forma das hemácias causadas por defeitos no citoesqueleto. A **eliptocitose**, um distúrbio autossômico dominante caracterizado pela presença de hemácias de forma oval, é causada pela autoassociação anômala das subunidades da espectrina, pela ligação anormal da espectrina à anquirina, por defeitos na proteína 4.1 e pela presença de glicoforina anormal (Fig. 6-2). A **esferocitose** também é uma doença autossômica dominante que envolve deficiência de **espectrina**. As características clínicas comuns da eliptocitose e da esferocitose são **anemia**, **icterícia** e **esplenomegalia** (aumento de tamanho do baço). A **esplenectomia** geralmente é curativa, já que o baço é o sítio primário responsável pela destruição de eliptócitos e esferócitos.

Defeitos genéticos da hemoglobina ($\alpha_2\beta S_2$) causam **anemia falciforme** e **talassemia** (do grego *thalassa*, mar; observada em populações situadas ao longo das costas grega e italiana). A **anemia falciforme** resulta de uma mutação pontual na qual o **ácido glutâmico** é substituído pela **valina** na sexta posição da cadeia β da globina. Os tetrâmeros defeituosos da hemoglobina (HbS) agregam-se e polimerizam-se no interior das hemácias desoxigenadas e, como consequência, o disco bicôncavo transforma-se em célula falciforme, rígida e menos deformável. A HbS causa **anemia hemolítica crônica** grave e **obstrução das vênulas pós-capilares** (veja Baço no Cap. 10, Sistema Linfático-Imunológico).

As **síndromes talassêmicas** são anemias hereditárias caracterizadas pela síntese defeituosa das cadeias α ou β do tetrâmero normal da hemoglobina ($\alpha_2\beta_2$). As síndromes talassêmicas específicas são designadas pela cadeia de globina afetada: **talassemia** α ou **talassemia** β. Essas síndromes são definidas por uma anemia que resulta da síntese defeituosa da molécula de hemoglobina e por hemólise.

Significado clínico: eritroblastose fetal

A eritroblastose fetal é uma doença hemolítica do recém-nascido induzida por anticorpos e causada por incompatibilidade dos grupos sanguíneos entre a mãe e o feto (Fig. 6-3 e **Quadro 6-A**). Essa incompatibilidade ocorre quando o feto herda determinantes antigênicos de hemácias que são estranhos à mãe. Os antígenos dos grupos sanguíneos ABO e Rh são de especial interesse.

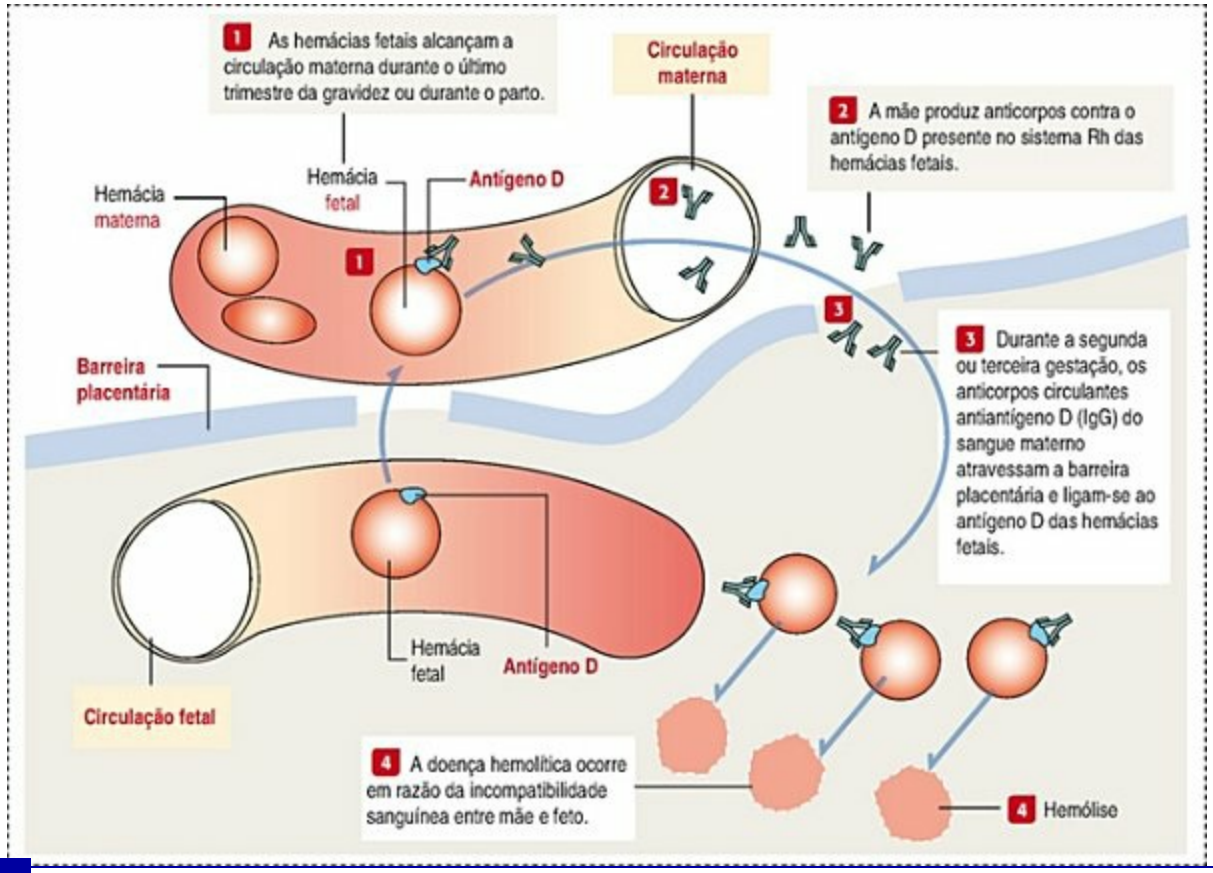


Figura 6-3 Eritroblastose fetal: doença hemolítica do recém-nascido

Quadro 6-A Hemólise na eritroblastose fetal

- O processo hemolítico da eritroblastose fetal causa **anemia hemolítica** e **icterícia**.
- A anemia hemolítica causa lesão por hipóxia no coração e no fígado, o que resulta em edema generalizado (hidropisia fetal; do grego *hydrops*, edema).
- A icterícia causa dano ao sistema nervoso central (do alemão *kernicterus*, icterícia dos núcleos cerebrais).
- A **hiperbilirrubinemia** é significativa, e a bilirrubina não conjugada é captada pelo tecido cerebral.

Basicamente, a mãe é sensibilizada contra os antígenos do grupo sanguíneo presente nas **hemácias** fetais, que podem passar para a circulação materna durante o último trimestre da gestação (quando o citotrofoblasto não está mais presente como parte da barreira placentária, conforme discutido no Cap. 23, Fertilização, Placentação e Lactação) ou durante o parto. No sistema Rh, o **antígeno D** é a principal causa de incompatibilidade de Rh. A exposição inicial ao antígeno do sistema Rh durante a primeira gestação não causa eritroblastose fetal porque há produção de **imunoglobulina M** (**IgM**), e as IgMs não conseguem atravessar a placenta devido ao seu grande tamanho.

A exposição subsequente ao antígeno D durante a segunda ou terceira gestação provoca resposta intensa com produção de **imunoglobulina G** (**IgG**) (as IgGs conseguem atravessar a placenta).

As mães Rh-negativas recebem globulina anti-D logo após o parto de um bebê Rh-positivo. Os anticorpos anti-D mascaram os sítios antigênicos das hemácias fetais que possam ter escapado para a circulação materna durante o parto. Isso impede uma sensibilização duradoura contra antígenos do grupo Rh.

LEUCÓCITOS

Os leucócitos (**6 a 10 × 10^3 por mm^3**; Quadro 6-B) são classificados como **granulócitos** (que **contêm grânulos citoplasmáticos primários e secundários ou específicos**, Quadro 6-C) ou **agranulócitos** (**que contêm apenas grânulos primários**). Em resposta a um estímulo apropriado, os leucócitos podem sair da corrente sanguínea (**diapedese**) e entrar no tecido conjuntivo por meio do mecanismo de **endereçamento** (*homing*) (Fig. 6-9).

Quadro 6-B Células sanguíneas/µL ou mm^3

Eritrócitos		
	4-6 × 10^6	
Leucócitos	6.000 a 10.000	
Neutrófilos	5.000	(60% a 70%)
Eosinófilos	150	(2% a 4%)
Basófilos	30	(0,5%)
Linfócitos	2.400	(28%)
Monócitos	350	(5%)
Plaquetas	300.000	
Hematócrito	~48% para homens e	
	~38% para mulheres	

Quadro 6-C Grânulos primários e secundários

- Os grânulos primários e secundários (específicos) contêm enzimas. Já foram descritos grânulos terciários; estes produzem proteínas (catepsina e gelatinase), que tornam os neutrófilos capazes de se fixar em outras células e também auxiliam no processo de fagocitose.
- **A peroxidase é uma enzima marcadora de grânulos primários. A presença de fosfatase alcalina e a ausência de peroxidase caracterizam os grânulos secundários.**
- Por que os grânulos primários são azurófilos quando corados pelo método de Wright? Porque os grânulos primários

contêm glicoproteínas sulfatadas que presumivelmente são responsáveis por essa coloração azul-escura (celeste).

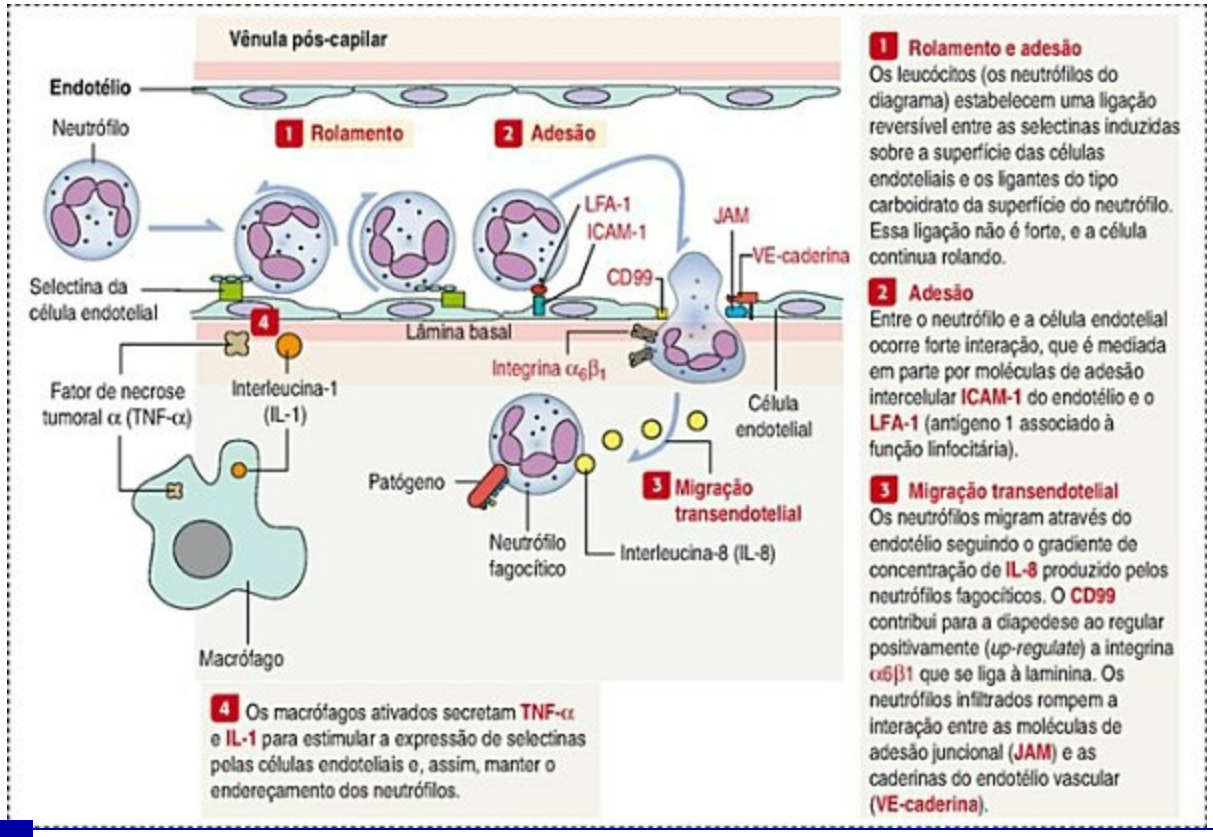


Figura 6-9 Endereçamento (*homing*) e inflamação

Granulócitos

Essas células fagocíticas têm **núcleo multilobulado** e medem **12** a **15** µm de diâmetro. Sua vida útil média varia com o tipo celular. Pode-se distinguir três tipos de granulócitos observando os grânulos citoplasmáticos:

1. **Neutrófilos** (Fig. 6-4). Essas células têm núcleo lobulado. Seu citoplasma contém grânulos secundários (específicos) e primários (**Quadro 6-C**). Em esfregaços corados, os neutrófilos exibem cor rosa-pálido. Os neutrófilos, que constituem **60%** a **70%** dos leucócitos circulantes, têm expectativa de vida de **6** a **7** horas e podem sobreviver por até **4 dias** no tecido conjuntivo. Após deixar a circulação através de vênulas pós-capilares, os neutrófilos atuam na eliminação de bactérias opsonizadas ou limitam a extensão de uma reação inflamatória no tecido conjuntivo. O mecanismo de opsonização de bactérias é discutido no Capítulo 10, Sistema Linfático-Imunológico.

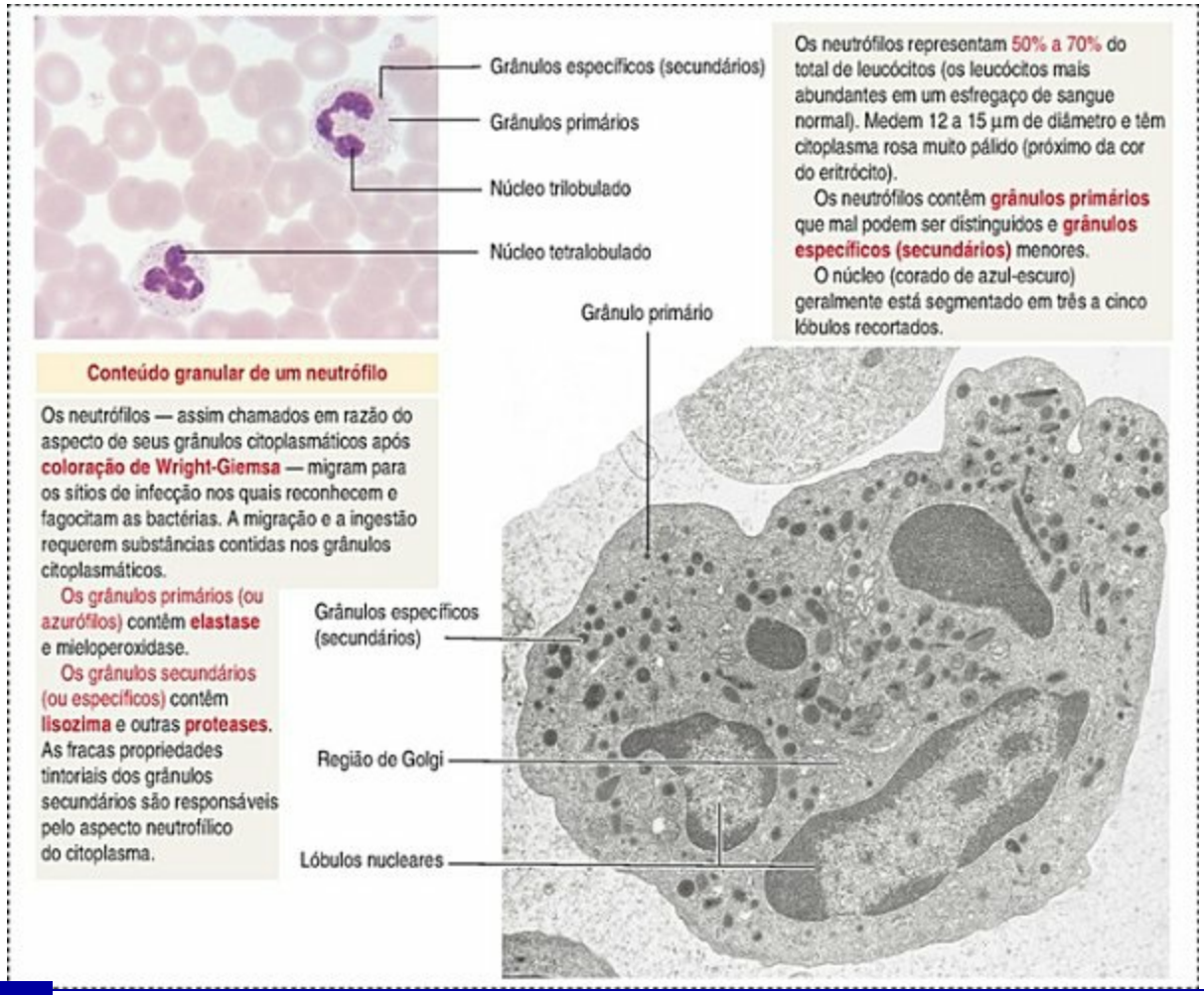


Figura 6-4 Neutrófilo

As enzimas contidas nos grânulos primários (**elastase** e **mieloperoxidase**) e nos grânulos secundários (**lisozima** e outras **proteases**), os receptores específicos para **C5a** (produzidos pela via do sistema complemento, veja Capítulo 10, Sistema Linfático-Imunológico), a **L-selectina** e as **integrinas** (com afinidade por ligantes das células endoteliais, como as **moléculas de adesão intercelular 1** e **2** [**ICAM-1** e **ICAM-2**, ***intercellular-adhesion molecules***]), possibilitam a função antibacteriana e de endereçamento dos neutrófilos (Fig. 6-9).

2. **Eosinófilos** (Fig. 6-5). Assim como os neutrófilos, os eosinófilos têm núcleo bilobulado característico. Seu citoplasma é preenchido por grandes grânulos refringentes que se coram de vermelho nos esfregaços sanguíneos e nos cortes histológicos. Os eosinófilos constituem **2%** a **4%** dos leucócitos circulantes e também podem deixar a circulação e entrar no tecido conjuntivo. Essas células são a primeira linha de defesa contra **parasitas** e também participam do desencadeamento da **asma brônquica** (Cap. 13, Sistema Respiratório).
3. **Basófilos** (Fig. 6-6). Esses granulócitos contêm grandes grânulos citoplasmáticos **metacromáticos** que, com frequência, encobrem o núcleo bilobulado. Os basófilos representam apenas **1%** dos leucócitos circulantes. Podem deixar a circulação e entrar no tecido conjuntivo, onde se assemelham aos **mastócitos** (Cap. 4, Tecido

Conjuntivo). Os basófilos têm um papel na hipersensibilidade imediata (**asma brônquica**) e tardia (**reação alérgica cutânea**).

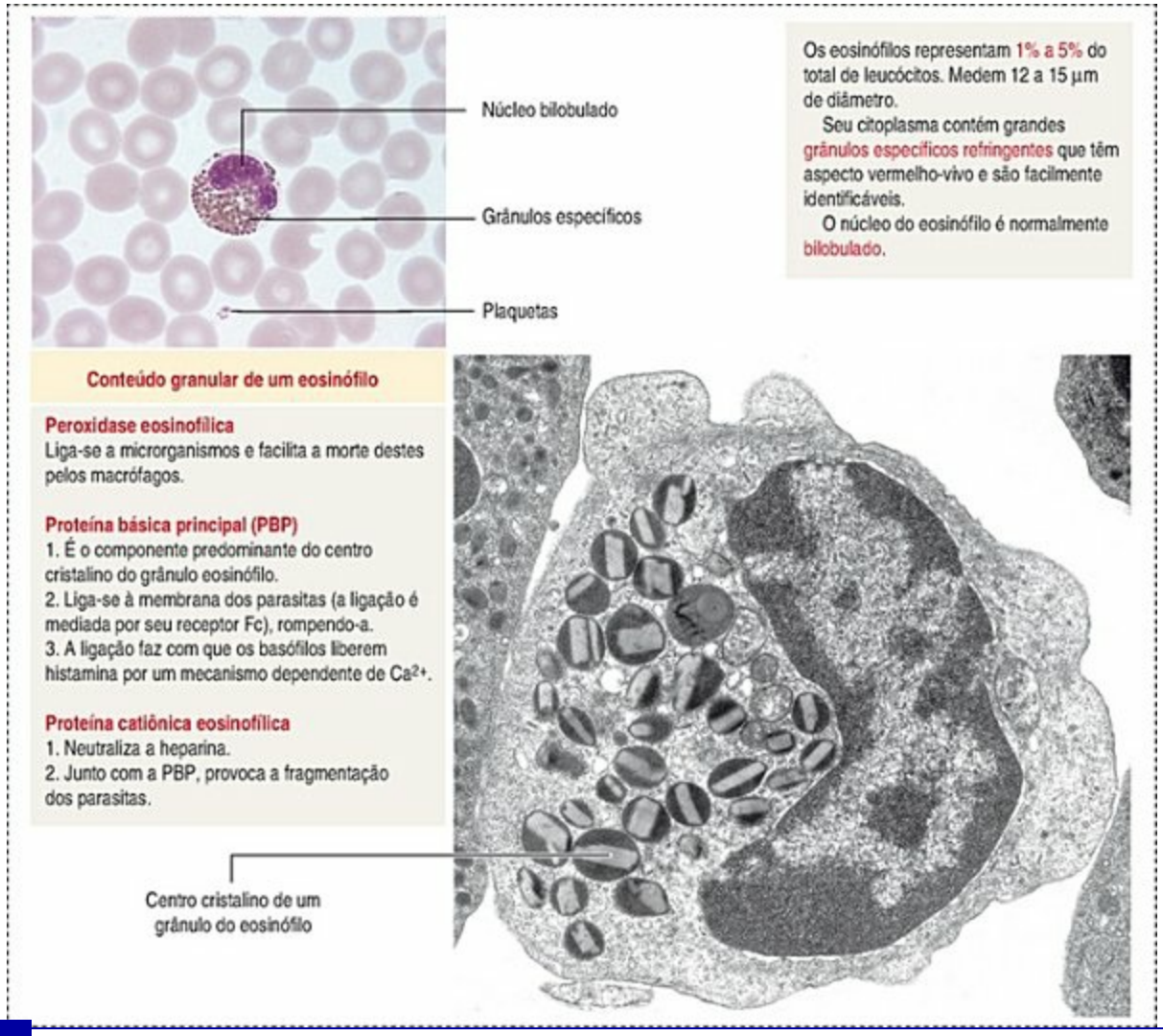


Figura 6-5 Eosinófilo

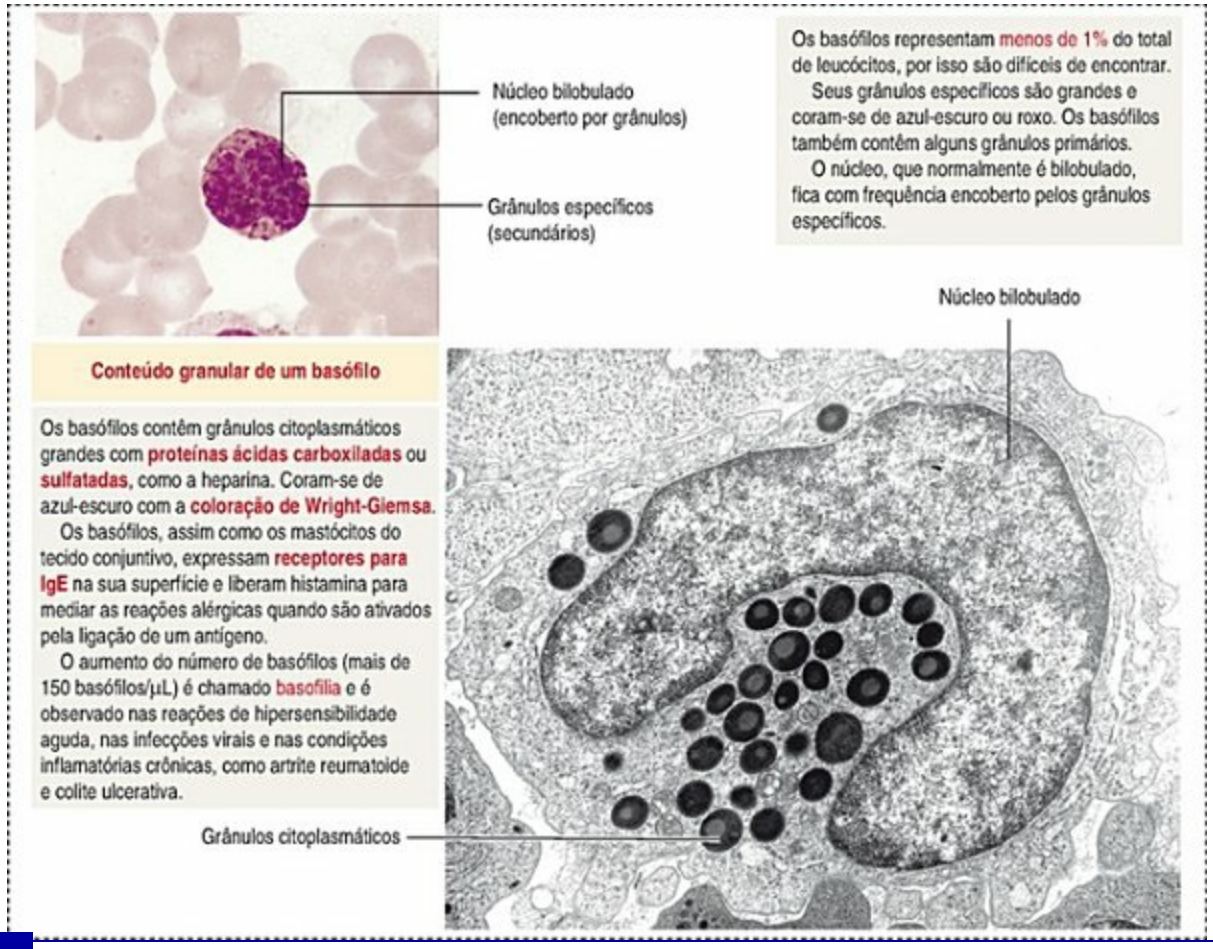


Figura 6-6 Basófilo

Agranulócitos

Os agranulócitos incluem os **linfócitos** e os **monócitos**. Têm núcleo arredondado ou recortado e contêm apenas **grânulos primários** do tipo lisossômico.

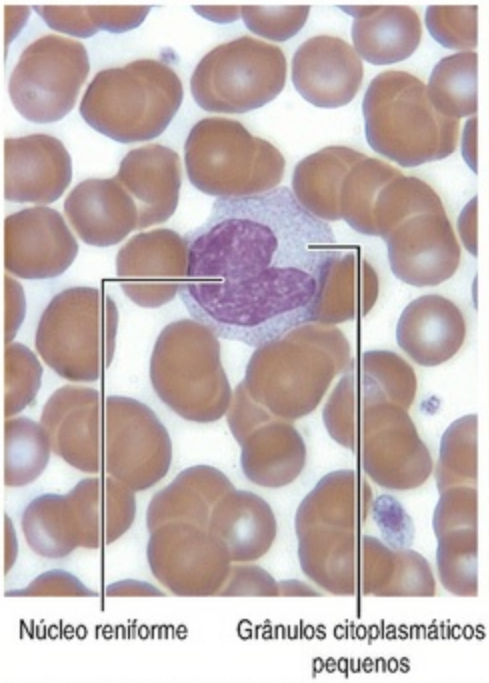
Os **linfócitos** podem ser células grandes (**3%** dos linfócitos; **9** a **12 μm**) ou pequenas (**97%** dos linfócitos; **6** a **8 μm**) (Fig. 6-7). Em ambos os casos, o núcleo é redondo e pode ser levemente recortado. O citoplasma é basófilo e aparece frequentemente como uma borda delgada em torno do núcleo (Fig. 6-7). Alguns grânulos primários podem estar presentes. Os linfócitos podem viver por poucos dias ou até vários anos.



Figura 6-7 Linfócito

Os linfócitos são divididos em duas categorias: os **linfócitos B** (também chamados **células B**) são produzidos e amadurecem na medula óssea. As células B estimuladas por antígenos diferenciam-se em **plasmócitos** secretores de anticorpos. Os **linfócitos T** (também chamados **células T**) são produzidos na medula óssea, mas completam sua maturação no **timo**. As células T ativadas participam da **imunidade mediada por células** (para detalhes adicionais, veja Cap. 10, Sistema Linfático-Imunológico).

Os **monócitos** (Fig. 6-8) podem medir **12** a **20 µm** de diâmetro. Seu núcleo é reniforme ou oval. Os grânulos citoplasmáticos são pequenos e podem não apresentar resolução para a microscopia de luz. Os monócitos circulam no sangue por **12** a **100 horas** e, em seguida, passam para o tecido conjuntivo. No tecido conjuntivo, os monócitos se diferenciam em macrófagos, que estão envolvidos na fagocitose de bactérias, na apresentação de antígenos e na remoção dos restos de células mortas. Nos ossos, os monócitos se diferenciam em **osteoclastos** sob o controle dos osteoblastos (Cap. 4, Tecido Conjuntivo).



Os monócitos (2% a 8% do total de leucócitos) são os maiores leucócitos e seu tamanho varia de 15 a 20 µm.

O núcleo em posição excêntrica normalmente é reniforme e contém filamentos delgados de cromatina.

O citoplasma abundante cora-se de azul-acinzentado pálido e está repleto de lisossomos pequenos que lhe dão um aspecto granular delicado.

Os monócitos movem-se na circulação sanguínea por curto tempo (cerca de 20 horas) e depois entram no tecido periférico, onde se transformam em macrófagos e sobrevivem por mais tempo. Os macrófagos derivados de monócitos são células fagocíticas mais eficientes que os neutrófilos.

Figura 6-8 Monócito

Significado clínico: endereçamento (*homing*) e inflamação

No Capítulo 1, Epitélio (Fig. 1-13), estudamos os princípios moleculares do endereçamento (*homing*). Vamos expandir o conceito de endereçamento estudando o mecanismo de **migração dos neutrófilos fagocíticos para o local de infecção e inflamação** (Fig. 6-9).

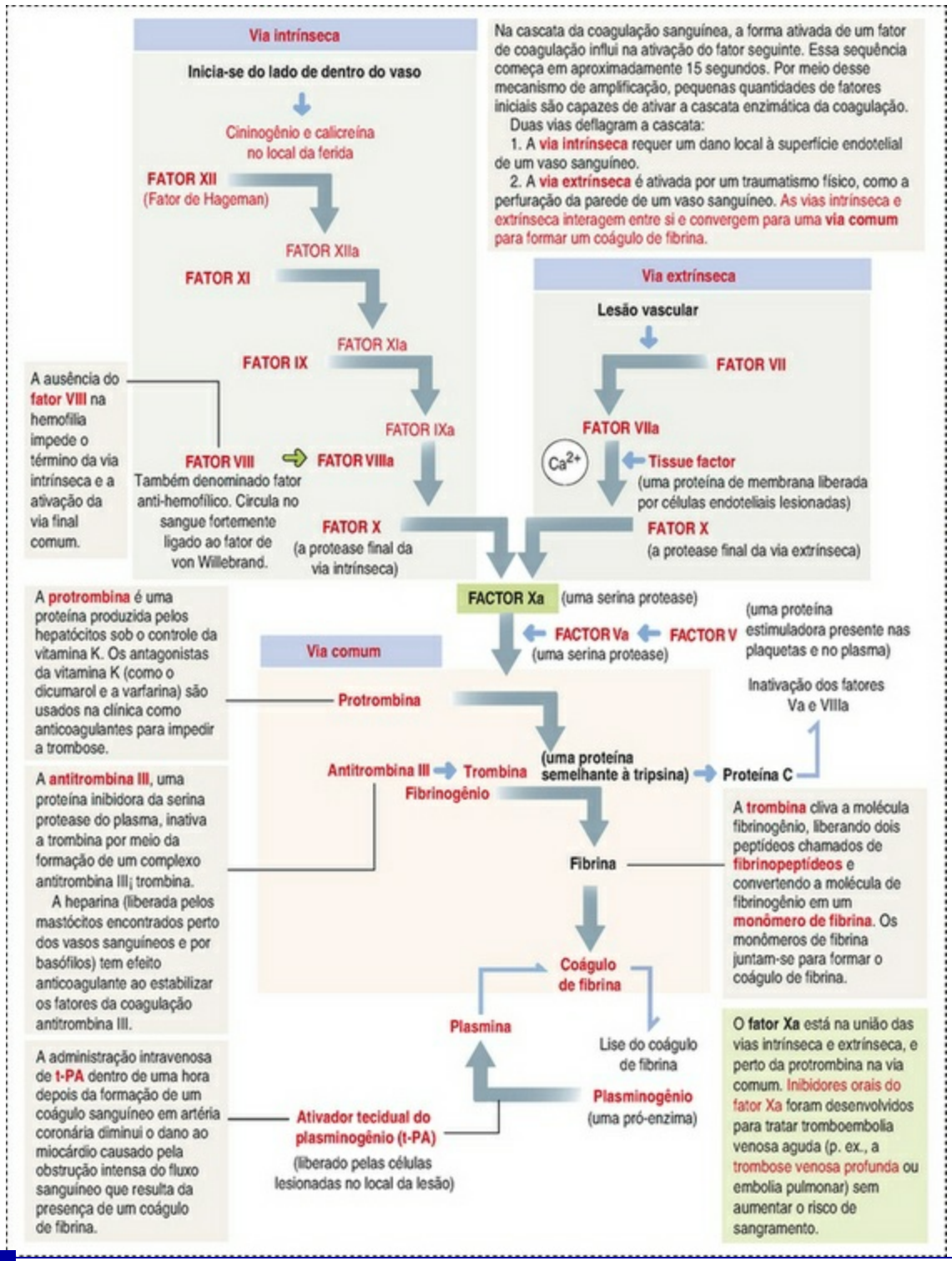


Figura 6-13 Fases da coagulação sanguínea

A primeira etapa é a adesão de ligantes de carboidrato presentes na superfície do neutrófilo a uma selectina endotelial (E-selectina). Essa ligação determina o rolamento e a adesão do neutrófilo.

A segunda etapa é a interação mais forte das **integrinas LFA-1** (***lymphocyte function-associated antigen 1***, antígeno 1 associado à função linfocitária) do neutrófilo com a **ICAM-1** da superfície das células endoteliais. A ICAM-1 é induzida pela citocina **fator de necrose tumoral** α e a **interleucina-1** (**IL-1**) é produzida por macrófagos ativados presentes no local da inflamação.

Essas interações moleculares determinam (1) a forte adesão do neutrófilo,

necessária para interrupção do rolamento; (2) a preparação da célula para a sua passagem espremida entre células endoteliais adjacentes em direção ao agente quimiotático **interleucina-8**, produzido pelas células inflamatórias; e (3) a **migração transendotelial**, ou **diapedese**, facilitada pela ruptura da interação entre as moléculas de adesão das células endoteliais, tais como as **moléculas de adesão juncional** (**JAMs**), a **caderina das células endoteliais** (**VE-caderina**) e a molécula **CD99**. A regulação positiva (*up-regulation*) da **integrina α6β1** pela molécula **CD99** das células endoteliais facilita a penetração na lâmina basal vascular.

Significado clínico do endereçamento (*homing*): deficiências de adesão dos leucócitos

As proteínas de adesão celular desempenham papel significativo na vigilância imunológica, na cicatrização de feridas, na metástase tumoral e na morfogênese tecidual. Um dos principais eventos da inflamação alérgica é o recrutamento de células inflamatórias para os sítios teciduais em que ocorrem as reações alérgicas.

Duas deficiências de adesão dos leucócitos foram descritas, ambas caracterizadas por defeito na cicatrização de feridas, infecções recorrentes e acentuada leucocitose (aumento no número de leucócitos no sangue).

A deficiência de adesão leucocitária do tipo I é causada por um defeito na subunidade β da molécula de integrina. Como consequência, os leucócitos são incapazes de sair dos vasos sanguíneos e entrar no tecido por migração transendotelial. Nesses pacientes, os infiltrados de células inflamatórias são desprovidos de neutrófilos.

Na deficiência de adesão leucocitária do tipo II, os ligantes que contêm fucosil e se ligam às selectinas estão ausentes por causa de um defeito congênito no metabolismo endógeno da fucose. Conforme ilustra a Figura 6-9, as interações selectina-carboidrato têm um papel no rolamento de leucócitos sobre a superfície das células endoteliais, uma etapa necessária para a migração transendotelial de leucócitos para áreas extravasculares com inflamação.

Significado clínico: interação entre mastócitos e eosinófilos na asma

Já comentamos anteriormente que tanto os mastócitos quanto os eosinófilos são células imigrantes do tecido conjuntivo. Esses dois tipos celulares desempenham papéis significativos na patogênese da asma.

A **asma**, uma doença na qual fatores extrínsecos (alérgenos) ou intrínsecos (desconhecidos) desencadeiam uma obstrução variável das vias aéreas na altura dos brônquios e bronquíolos, constitui um bom exemplo da interação entre mastócitos e eosinófilos.

Quando os **mastócitos** degranulam e liberam mediadores químicos, eosinófilos e neutrófilos são atraídos dos vasos sanguíneos para o tecido conjuntivo da mucosa respiratória. Os **eosinófilos**, por sua vez, liberam mediadores adicionais (leucotrieno B_4 e outros) para aumentar a broncoconstrição e o edema. A liberação da **proteína catiônica eosinofílica** e da **proteína básica principal** no lúmen dos brônquios danifica o revestimento de células epiteliais e prejudica a função mucociliar (Fig. 6-10).

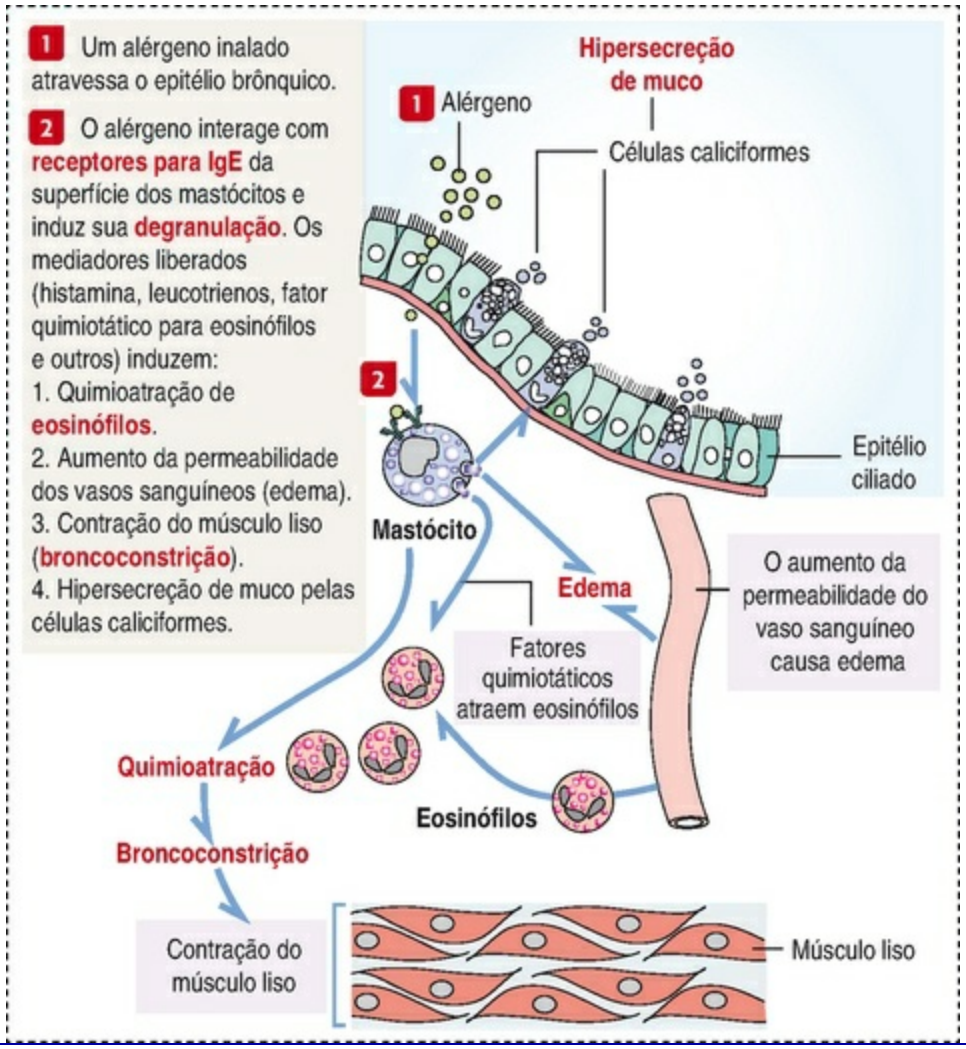


Figura 6-10 Interação de eosinófilo e mastócito na asma

PLAQUETAS

As plaquetas são pequenos fragmentos de citoplasma (**2** a **4** μ**m**) derivados do **megacariócito** (Fig. 6-11) sob o controle da **trombopoetina,** uma glicoproteína de 35 a 70 kDa produzida nos rins e no fígado. Os megacariócitos desenvolvem projeções citoplasmáticas que se transformam em **proplaquetas**, as quais se fragmentam em plaquetas. Esse processo de diferenciação leva 10 a 12 dias. **As plaquetas ligam-se à trombopoetina e a degradam, um mecanismo que regula a produção de plaquetas.**

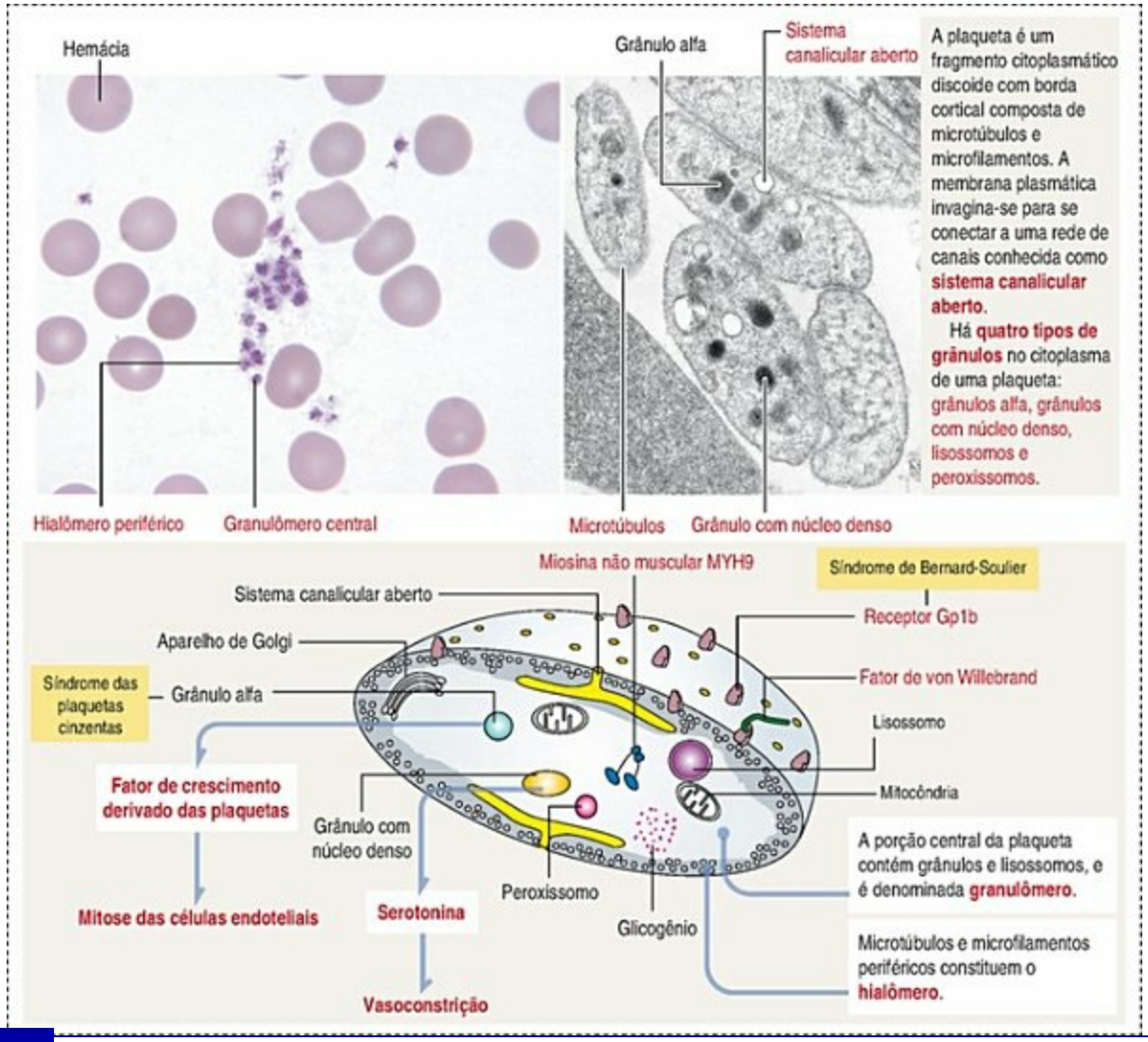


Figura 6-11 Plaquetas

A membrana plasmática de uma plaqueta invagina-se para formar um sistema de **canais citoplasmáticos**, chamado **sistema canalicular aberto**. A região central da plaqueta, o **granulômero**, contém mitocôndrias, retículo endoplasmático granuloso, Aparelho de Golgi e grânulos. A periferia da plaqueta, o **hialômero**, contém microtúbulos e microfilamentos que regulam a forma e o movimento da plaqueta.

Significado clínico: trombocitopenia

Cerca de **300.000** plaquetas por microlitro de sangue circulam durante **8** a **10** dias. As plaquetas promovem a coagulação sanguínea e ajudam a impedir a perda de sangue de vasos lesionados. A redução do número de plaquetas do sangue (**trombocitopenia**) aumenta a suscetibilidade a sangramentos. A trombocitopenia é definida pela diminuição do número de plaquetas para menos de 150.000/μL de sangue. Ocorre **sangramento espontâneo** quando a contagem de plaquetas é de 20.000/μL. A **trombocitose** é definida como aumento do número de plaquetas circulantes no sangue.

A trombocitopenia pode ser causada pela **diminuição da produção de plaquetas**,

pelo **aumento da destruição de plaquetas** (determinado por anticorpos contra antígenos de plaquetas ou de megacariócitos [**púrpura trombocitopênica autoimune, PTI**] ou fármacos — por exemplo, penicilina, sulfonamidas e digoxina) e pela **agregação de plaquetas nos vasos da microcirculação** (**púrpura trombocitopênica trombótica** [**PTT**]), provavelmente resultado de alterações patológicas nas células endoteliais que produzem substâncias procoagulantes.

A deficiência do complexo **glicoproteína 1b–fator IX** ou do **fator de von Willebrand**, uma proteína associada ao fator VIII, causa dois distúrbios hemorrágicos congênitos: a **síndrome de Bernard-Soulier** e a **doença de von Willebrand**, respectivamente (Figs. 6-11 a 6-13; **Quadro 6-D**). Essas duas doenças caracterizam-se pela incapacidade das plaquetas de se ligarem às superfícies subendoteliais vasculares. O **complexo glicoproteína 1b–fator IX–fator de von Willebrand é importante para a agregação de plaquetas normais quando elas são expostas a tecidos subendoteliais lesionados.**

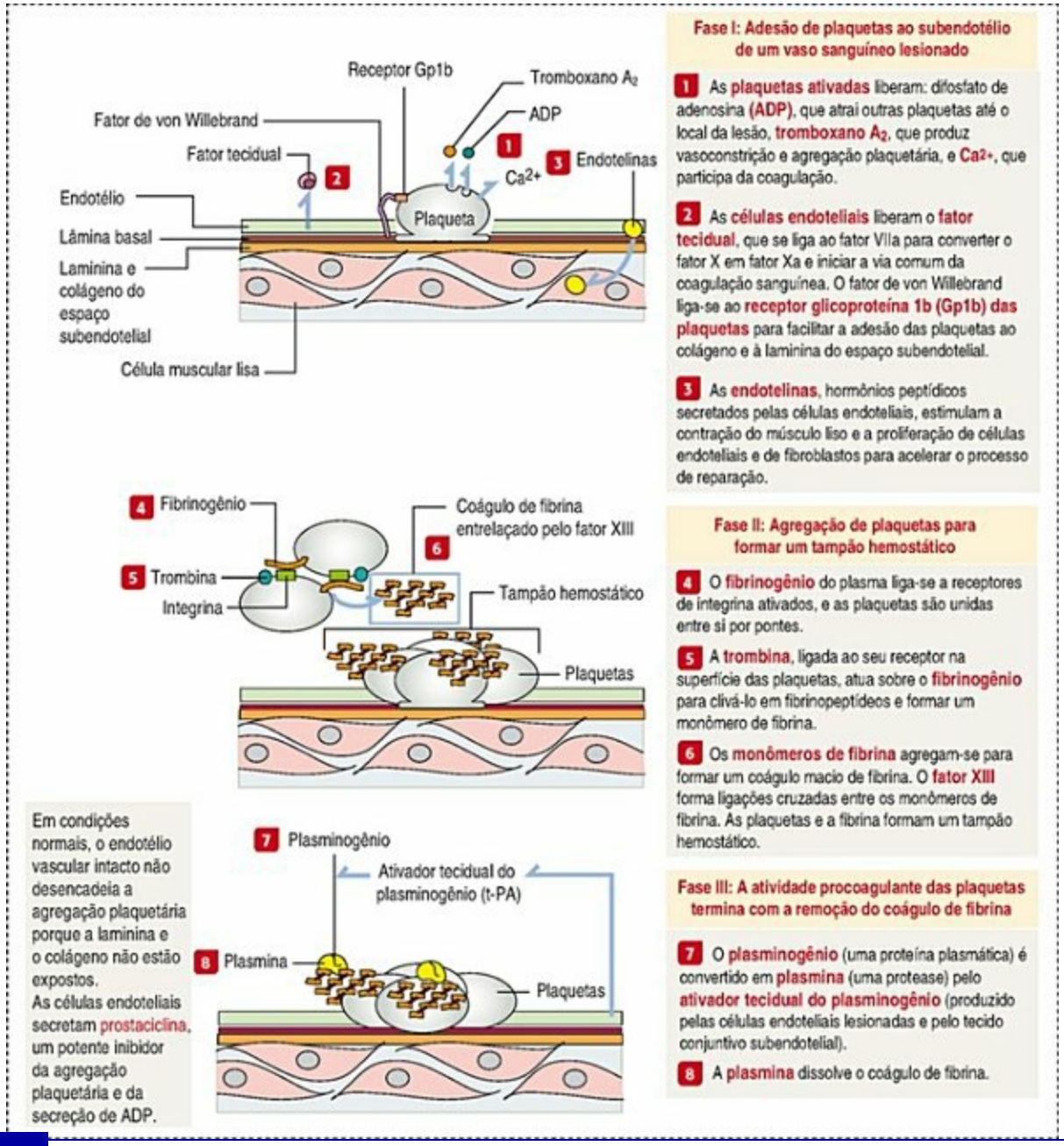


Figura 6-12 Coagulação do sangue ou hemostasia

Quadro 6-D Hemofilia

- A **hemofilia** é uma doença hereditária comum associada a sangramento grave causado pela deficiência herdada do **fator VIII** ou do **fator IX**.
- Os genes para esses fatores de coagulação estão localizados no cromossomo X e, quando sofrem mutação, causam os traços recessivos ligados ao X da **hemofilia A** e **B**. A hemofilia acomete os homens; as mulheres são apenas portadoras da condição.
- A redução da quantidade ou da atividade do **fator VIII**, uma proteína sintetizada no fígado, causa a **hemofilia A**. A deficiência do **fator IX** determina a **hemofilia B**.
- Um grande traumatismo ou uma cirurgia podem provocar sangramentos intensos em todos os hemofílicos. Por isso, um diagnóstico correto é crucial. Fatores derivados do plasma ou fatores recombinantes obtidos por engenharia genética estão disponíveis para o tratamento de pacientes com hemofilia.

- A **doença de von Willebrand**, o distúrbio hemorrágico mais frequente, também é hereditária e está relacionada com deficiência ou anormalidade do **fator de von Willebrand**.

A **síndrome das plaquetas cinzentas**, uma doença autossômica dominante caracterizada por **macrotrombocitopenia** (trombocitopenia com aumento do volume das plaquetas), deve-se a uma redução no conteúdo dos grânulos alfa.

As **doenças relacionadas com a MYH9** (**cadeia pesada da miosina 9**) também estão associadas à macrotrombocitopenia. Um defeito no gene *MYH9*, que codifica a cadeia pesada da miosina não muscular IIA, uma isoforma expressa em plaquetas e neutrófilos, determina a produção defeituosa de plaquetas durante a formação das proplaquetas.

Significado clínico: hemostasia e a cascata da coagulação sanguínea

A cascata da coagulação sanguínea depende da ativação sequencial de pró-enzimas em enzimas e da participação de células endoteliais e plaquetas na obtenção da **hemostasia** ou na interrupção de um sangramento. A hemostasia ocorre quando a fibrina é formada para reforçar o tampão plaquetário (Fig. 6-12).

A cascata da coagulação sanguínea tem as seguintes características:

1. Depende da presença de proteases precursoras inativas (p. ex., o fator XII) que são convertidas em enzimas ativas (p. ex., fator XIIa) por meio de proteólise.
2. É composta pelas vias intrínseca e extrínseca (Fig. 6-13).
3. As vias intrínseca e extrínseca convergem para uma via final comum.

A **via extrínseca** é deflagrada por lesão fora de um vaso sanguíneo e é ativada pela liberação de um fator tecidual. A **via intrínseca** é estimulada por um dano aos componentes do sangue e à parede vascular. É induzida pelo contato do fator XII com o colágeno subendotelial. Esse contato resulta da lesão da parede de um vaso sanguíneo.

As vias intrínseca e extrínseca convergem para uma etapa crucial na qual o **fibrinogênio é convertido em fibrina**, que forma uma rede que permite a adesão plaquetária. Essa convergência se inicia com a ativação do fator X em fator Xa, junto com o fator Va ativado, que resulta na clivagem da **protrombina** em **trombina**. O tampão hemostático inicial consiste em um arcabouço de plaquetas para a conversão da protrombina em trombina, a qual converte o fibrinogênio em fibrina (Fig. 6-12).

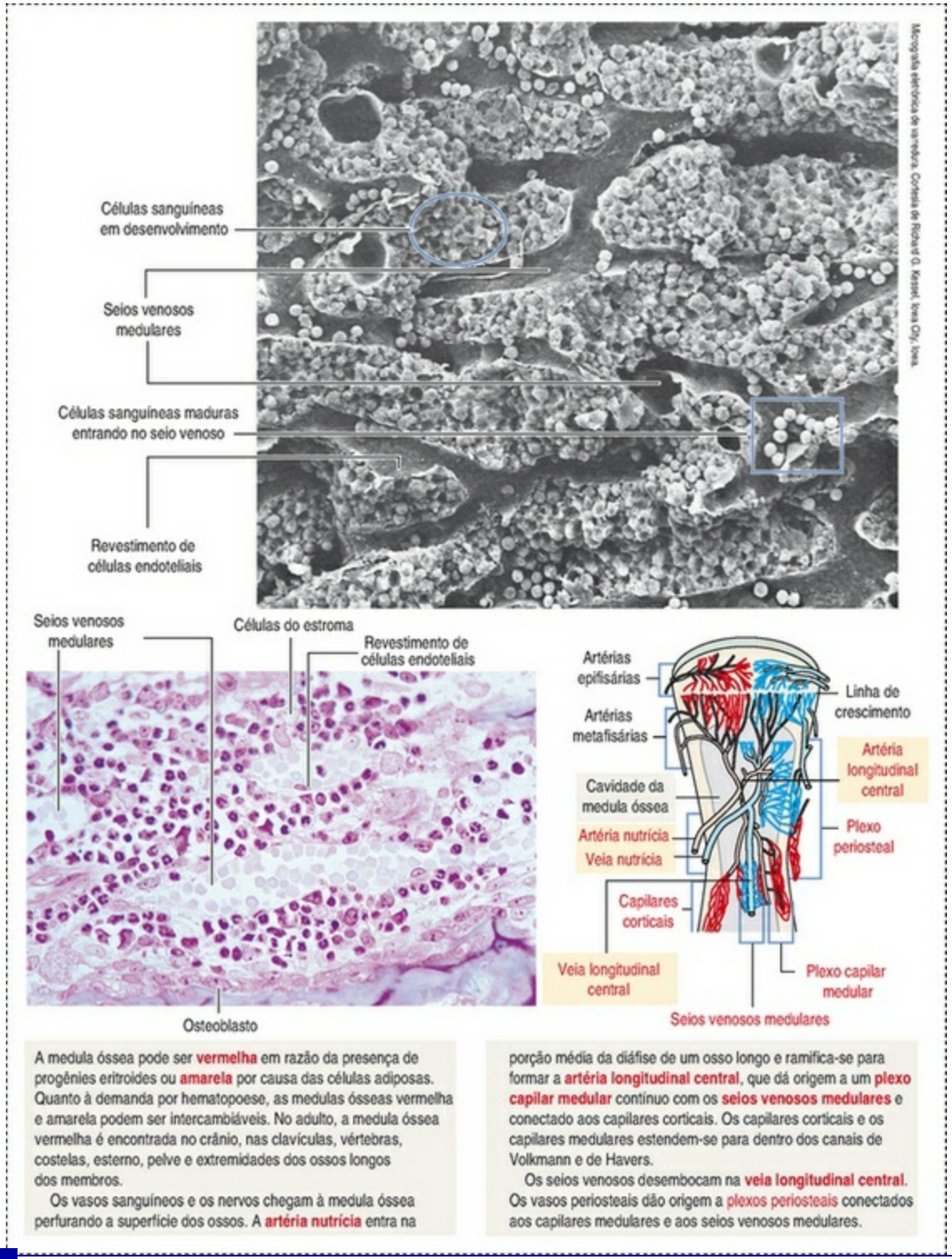
O **fibrinogênio**, produzido pelos hepatócitos, consiste em três cadeias polipeptídicas, que contêm numerosos aminoácidos com carga negativa no terminal amino. Essas características permitem que o fibrinogênio permaneça solúvel no plasma. Depois da clivagem, as moléculas de **fibrina** recém-formadas agregam-se para formar

uma rede. A fibrina, com a adição de **fibronectina plasmática**, estabiliza o coágulo sanguíneo (Fig. 6-13).

HEMATOPOESE

No **feto**, a hematopoese (do grego *haima*, sangue; *poietin*, fazer) começa durante o primeiro trimestre em ilhas de hematopoese encontradas no **saco vitelino**. Essas ilhas desenvolvem-se a partir de **hemangioblastos**, os progenitores das células hematopoéticas e endoteliais. Depois do segundo trimestre, a hematopoese fetal continua no **fígado** e, em seguida, no **baço**. Durante o sétimo mês de vida intrauterina, a **medula óssea** torna-se o sítio primário da hematopoese, onde permanece durante a vida adulta. No adulto, um volume aproximado de 1,7 L de medula óssea contém 10^{12} células hematopoéticas.

A medula óssea possui dois compartimentos: (1) o **compartimento do estroma medular** e (2) o **compartimento das células hematopoéticas**. O **compartimento do estroma medular** consiste em uma trama de **células adiposas**, **fibroblastos**, **células estromais**, **células endoteliais vasculares**, **macrófagos** e **vasos sanguíneos**, entremeados no interior do tecido ósseo trabecular (Figs. 6-14 a 6-16). Esse compartimento provê nichos para manutenção, autorrenovação e expansão das células-tronco do compartimento das células hematopoéticas. Os nichos das células-tronco hematopoéticas estão localizados próximo das superfícies ósseas, onde formam o **nicho endosteal das células-tronco hematopoéticas da medula óssea**, ou estão associados ao endotélio dos sinusoides como parte do **nicho vascular das células hematopoéticas da medula óssea**.



A medula óssea pode ser **vermelha** em razão da presença de progênies eritroides ou **amarela** por causa das células adiposas. Quanto à demanda por hematopoese, as medulas ósseas vermelha e amarela podem ser intercambiáveis. No adulto, a medula óssea vermelha é encontrada no crânio, nas clavículas, vértebras, costelas, esterno, pelve e extremidades dos ossos longos dos membros.

Os vasos sanguíneos e os nervos chegam à medula óssea perfurando a superfície dos ossos. A **artéria nutrícia** entra na porção média da diáfise de um osso longo e ramifica-se para formar a **artéria longitudinal central**, que dá origem a um **plexo capilar medular** contínuo com os **seios venosos medulares** e conectado aos capilares corticais. Os capilares corticais e os capilares medulares estendem-se para dentro dos canais de Volkmann e de Havers.

Os seios venosos desembocam na **veia longitudinal central**. Os vasos periosteais dão origem a plexos periosteais conectados aos capilares medulares e aos seios venosos medulares.

Figura 6-14 Medula óssea: estrutura e vascularização

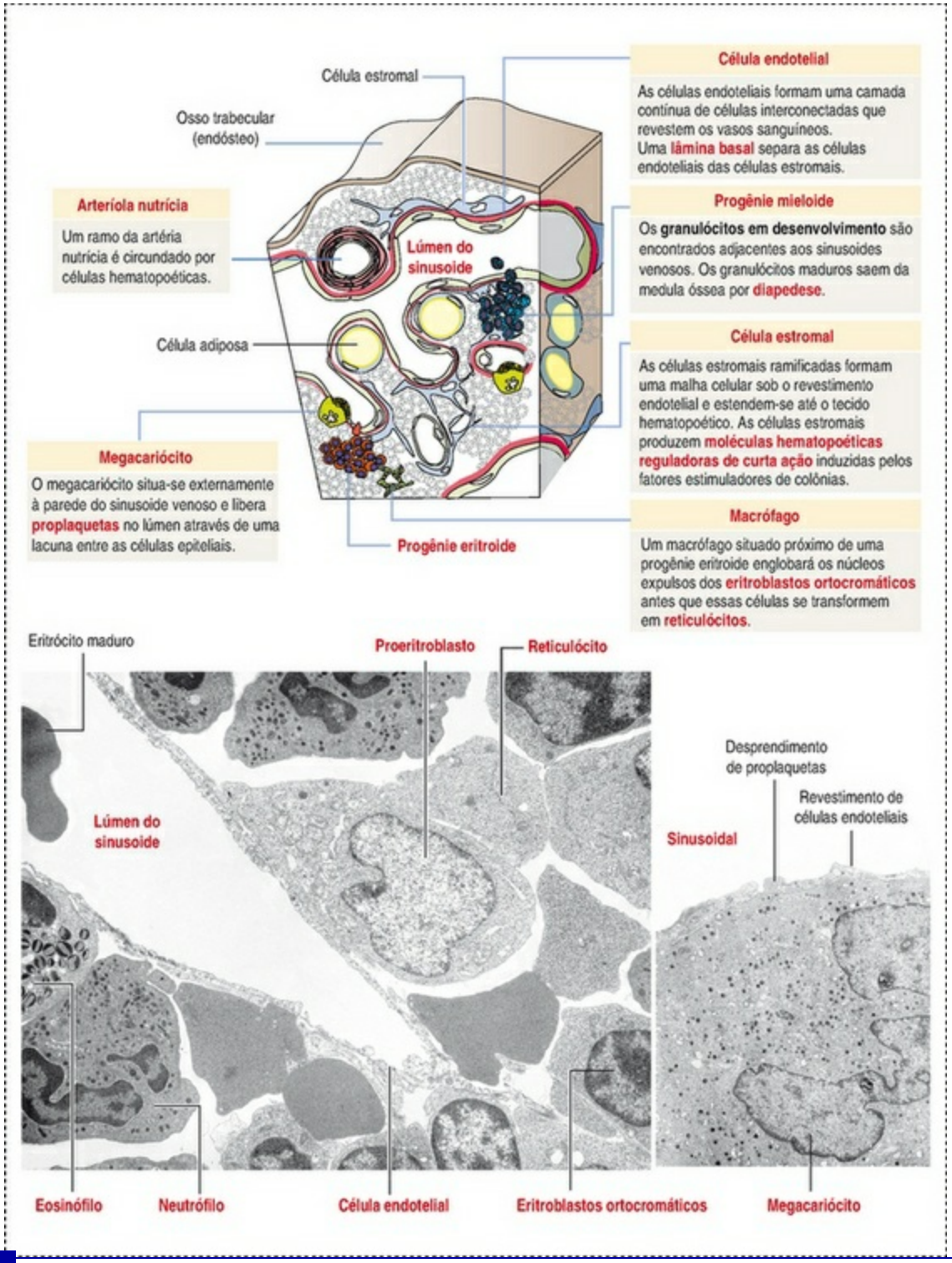


Figura 6-15 Medula óssea: estrutura

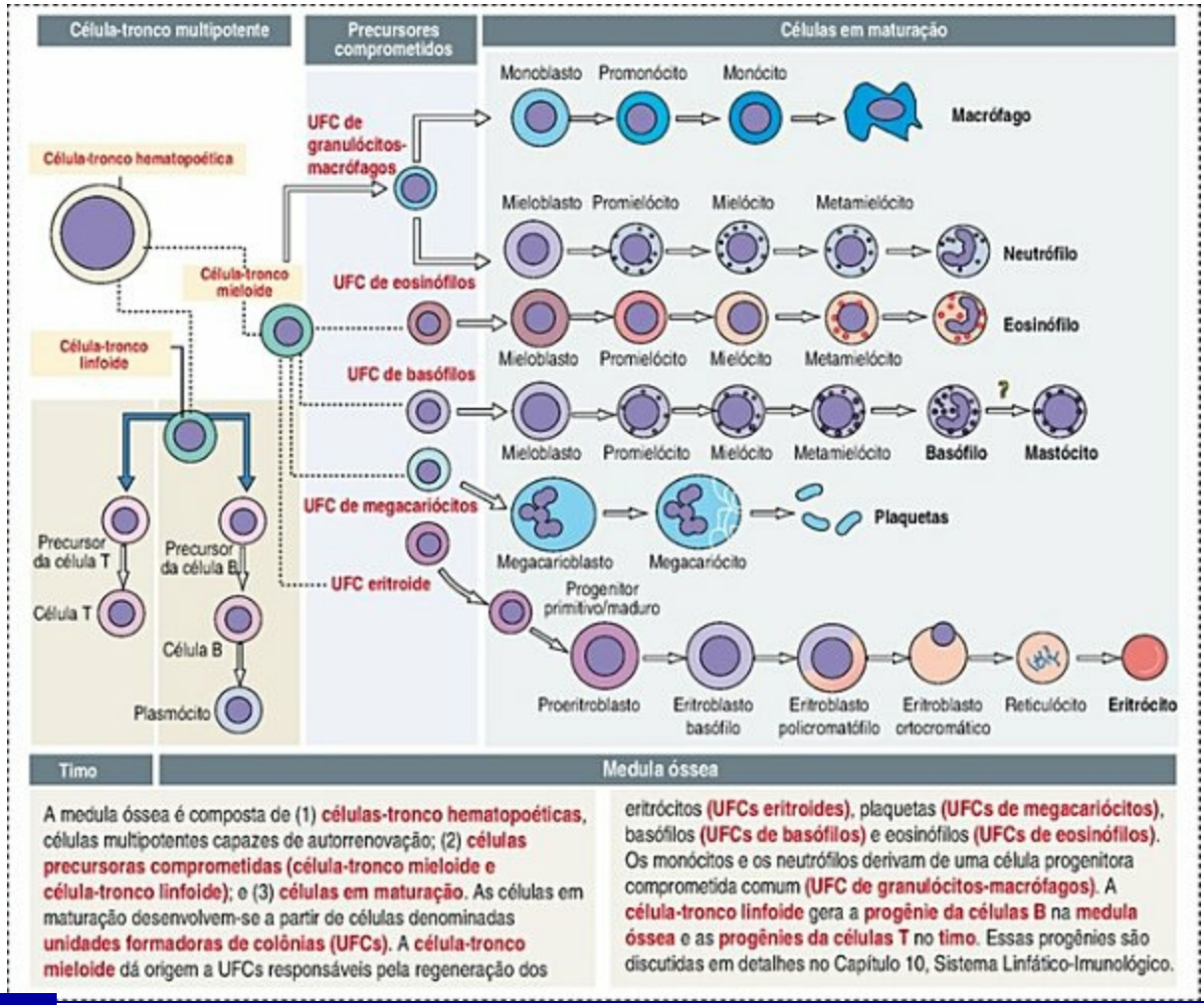


Figura 6-16 Hierarquia hematopoética

As células endoteliais da medula, os fibroblastos da medula e as células do estroma produzem fatores de crescimento hematopoéticos e citocinas que regulam a produção das células sanguíneas. As células endoteliais formam uma barreira que impede que as células hematopoéticas **imaturas** saiam da medula óssea e permite que as células hematopoéticas **maduras** entrem no sangue. As células adiposas fornecem uma fonte local de energia e também sintetizam fatores de crescimento. Os macrófagos da medula removem as células apoptóticas e os núcleos residuais dos eritroblastos ortocromáticos e impedem que partículas entrem na medula. Os osteoblastos e osteoclastos mantêm e remodelam o tecido ósseo esponjoso em torno do tecido medular. A **osteopontina**, uma glicoproteína produzida pelos osteoblastos, como já foi dito, tem efeito negativo sobre o número de células-tronco hematopoéticas.

O **compartimento das células hematopoéticas** é altamente vascularizado. É suprido pela **artéria longitudinal central**, derivada da **artéria nutrícia**. Os **plexos capilares medulares** e os **plexos capilares periosteais** estão interconectados. O sangue dos **sinusoides da medula** drena para a **veia longitudinal central** antes de sair pela veia nutrícia (Fig. 6-14).

As células hematopoéticas maduras translocam-se do sítio de crescimento para o lúmen do sinusoide passando por **migração transendotelial** ativa através de aberturas

da parede dos sinusoides (Fig. 6-15) antes de entrar em circulação pela veia central. As células hematopoéticas imaturas são incapazes de realizar a migração transendotelial e ficam retidas no espaço extravascular por ação das células do endotélio vascular. Os sinusoides da medula são revestidos por células endoteliais especializadas com atividade fagocítica significativa e capacidade de produzir fatores de crescimento que estimulam a proliferação e a diferenciação das células hematopoéticas.

O compartimento das células hematopoéticas é constituído por vários tipos celulares requeridos para necessidades fisiológicas diferentes. As células hematopoéticas ocupam sítios preferenciais na medula óssea, denominados **nichos**, e têm diferentes capacidades de autorrenovação, crescimento, diferenciação e maturação.

Populações de células hematopoéticas

A medula óssea é composta de três populações principais de células (Fig. 6-16): (1) as **células-tronco hematopoéticas**, capazes de **autorrenovação**; (2) as **células precursoras comprometidas**, responsáveis pela geração de linhagens celulares distintas; e (3) as **células em maturação**, que resultam da diferenciação da população de células precursoras comprometidas.

As células-tronco hematopoéticas podem se autorrenovare produzir duas células precursoras comprometidas: a **célula-tronco mieloide** e a **célula-tronco linfoide**, que dão origem a progênies celulares distintas. A **autorrenovação** é uma propriedade importante das células-tronco hematopoéticas. Ela preserva um conjunto (*pool*) de células-tronco e é essencial para fornecer progenitores mieloides e progenitores linfoides comuns para as vias de de diferenciação ou maturação.

As células-tronco hematopoéticas são difíceis de identificar, principalmente porque representam aproximadamente 0,05% do total de células hematopoéticas (cerca de 10^6 a 10^7 células-tronco). No transplante de medula óssea, apenas 5% das células-tronco hematopoéticas normais são necessárias para repovoar a medula óssea inteira. **As células-tronco hematopoéticas não podem ser identificadas por sua morfologia, mas podem ser reconhecidas por marcadores específicos da superfície celular** (*c-kit* e Thy-1). As populações de células precursoras comprometidas $CD34^+$, que também contêm células-tronco hematopoéticas $CD34^-$, geralmente são utilizadas para transplante no tratamento clínico de doenças malignas com agentes quimioterápicos que reduzem determinado grupo de células precursoras comprometidas.

As células-tronco mieloides e linfoides são células multipotentes (Fig. 6-16). Estão comprometidas com a formação de células do sangue e dos órgãos linfoides.

Cinco **unidades formadoras de colônias** (**UFCs**) derivam da célula-tronco mieloide: a **UFC eritroide**, a **UFC de megacariócitos**, a **UFC de basófilos**, a **UFC de eosinófilos** e a **UFC de granulócitos-macrófagos**. A UFC eritroide produz **eritrócitos**.

A UFC de megacariócitos dá origem às **plaquetas**. A UFC de granulócitos-macrófagos produz tanto **monócitos** como **neutrófilos**. Os basófilos e eosinófilos derivam das UFCs de basófilos e de eosinófilos, respectivamente. A célula-tronco linfoide dá origem aos recursores das células T e B.

Significado clínico: fatores de crescimento hematopoéticos

Os fatores de crescimento hematopoéticos controlam as fases proliferativa e de maturação da hematopoese. Além disso, eles podem estender a vida útil e a função de diversas células produzidas na medula óssea. Várias formas recombinantes estão disponíveis para o tratamento clínico de distúrbios do sangue.

Os fatores de crescimento hematopoéticos, também conhecidos como **citocinas hematopoéticas**, são glicoproteínas produzidas na medula óssea por células endoteliais, células do estroma, fibroblastos, linfócitos em desenvolvimento e macrófagos. Os fatores de crescimento hematopoéticos também são sintetizados fora da medula óssea.

Existem três grupos principais de fatores de crescimento hematopoético: (1) os **fatores estimuladores de colônias**, (2) a **eritropoetina** (Fig. 6-17) e a **trombopoetina** (do grego *thrombos*, coágulo; *poietin*, fazer) e (3) as **citocinas** (principalmente as **interleucinas**).

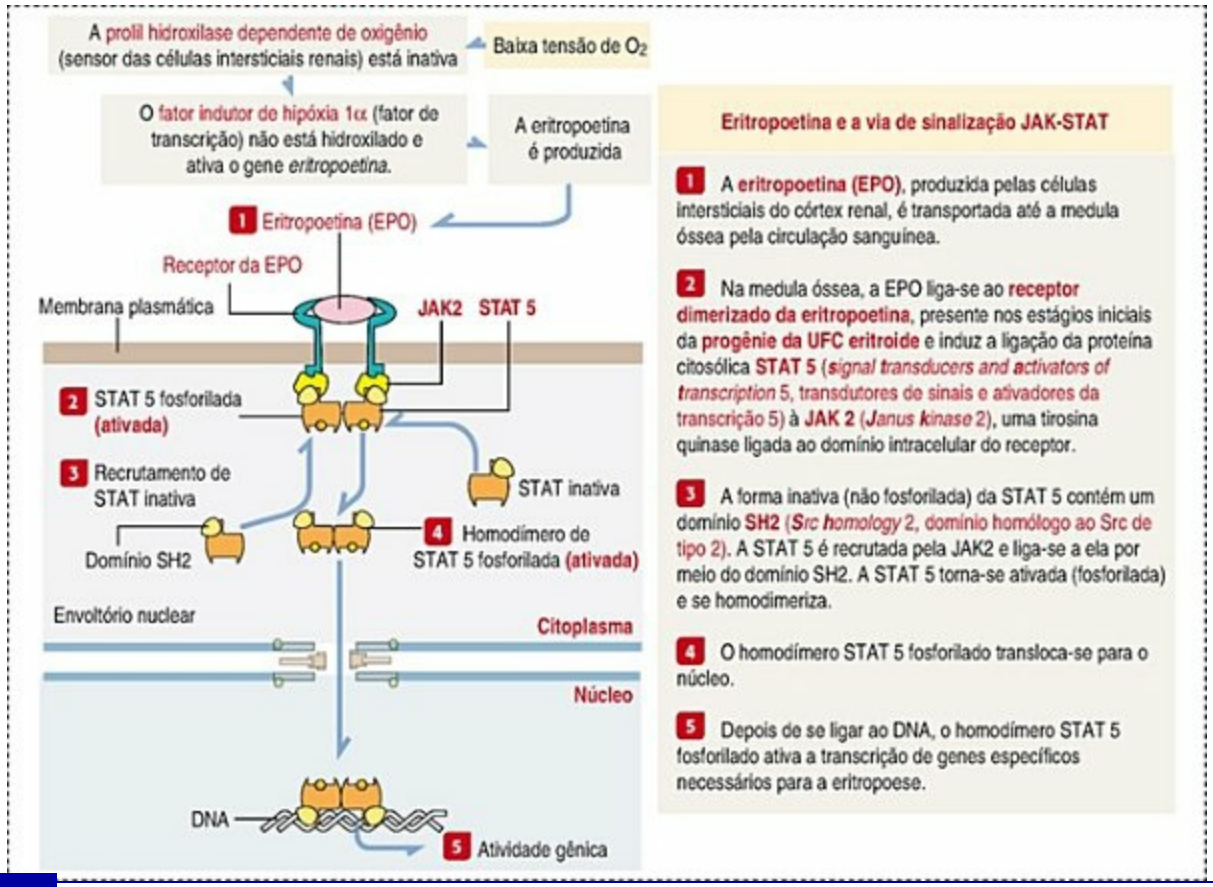


Figura 6-17 Eritropoetina

Os **fatores estimuladores de colônias** são assim denominados por serem capazes de estimular as células precursoras comprometidas a crescer *in vitro* e formar grupamentos celulares ou colônias. As interleucinas são produzidas por leucócitos (principalmente pelos linfócitos) e afetam outros leucócitos (mecanismo parácrino) ou elas mesmas (mecanismo autócrino).

As células hematopoéticas expressam padrões distintos de **receptores para fatores de crescimento** à medida que se diferenciam. A ligação de um ligante ao receptor provoca uma alteração conformacional, a ativação de quinases intracelulares e a indução final da proliferação celular (Cap. 3, Sinalização Celular).

Os papéis específicos dos fatores de crescimento hematopoéticos serão discutidos quando analisarmos cada linhagem celular.

Linhagem eritroide

A **eritropoese** inclui a seguinte sequência (Fig. 6-18): **proeritroblasto**, **eritroblasto basófilo**, **eritroblasto policromatófilo**, **eritroblasto ortocromático**, **reticulócito** e **eritrócito**.

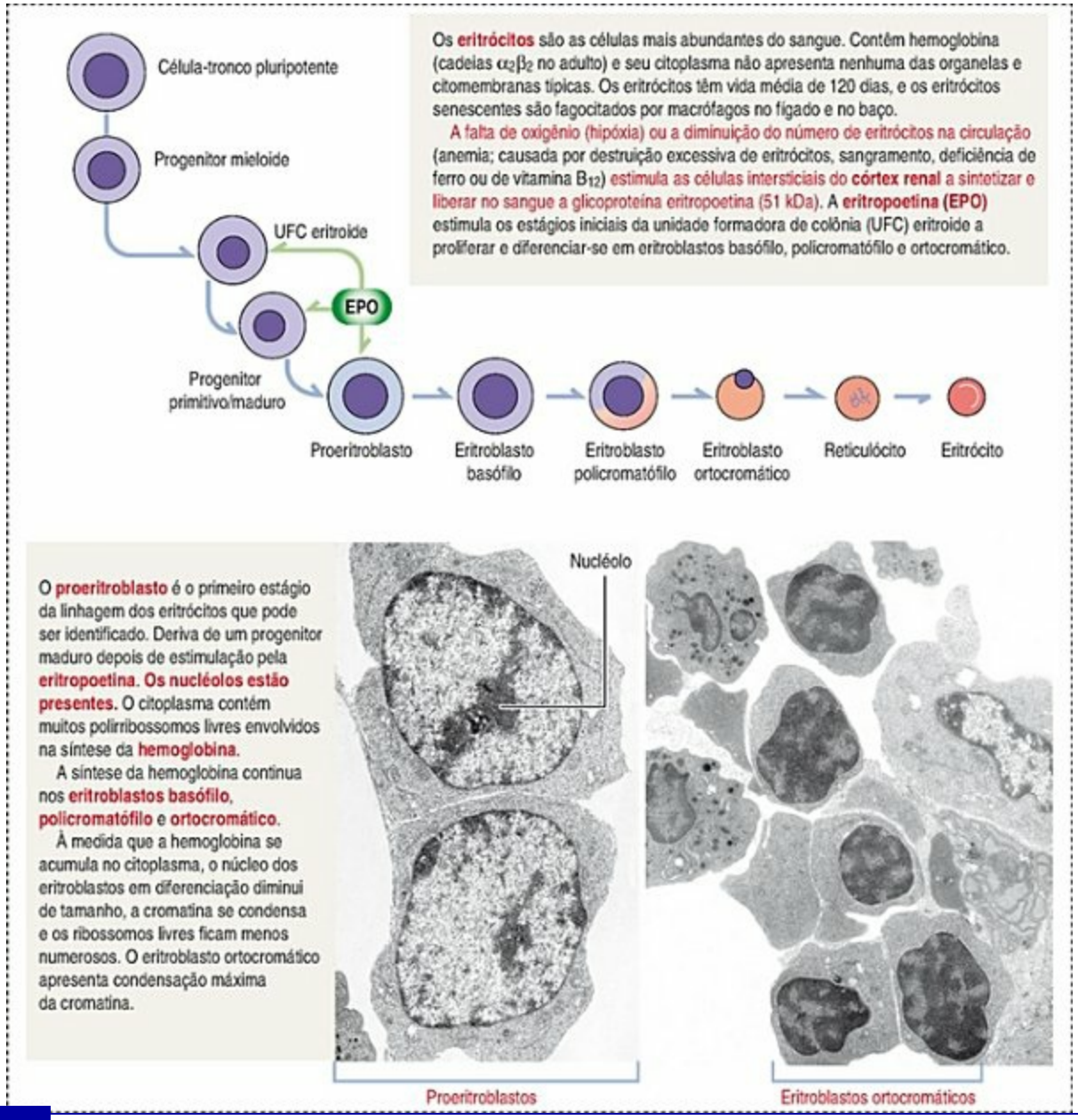


Figura 6-18 Linhagem eritroide

O principal regulador da eritropoese é a **eritropoetina** (**EPO**) (Fig. 6-17), uma glicoproteína produzida principalmente (90%) nos **rins** (células intersticiais peritubulares do córtex renal) em resposta à **hipóxia** (uma diminuição do nível de oxigênio do ar inspirado ou dos tecidos).

As células intersticiais peritubulares dos rins detectam os níveis de oxigênio por meio da **prolil hidroxilase dependente de oxigênio** — uma proteína que hidroxila o fator de transcrição denominado **fator induzido por hipóxia 1α** (**HIF-1α**) com o objetivo de conter a atividade do gene *eritropoetina*. Quando a **tensão de oxigênio** é **baixa**, **a hidroxilase fica inativa e o HIF-1α não hidroxilado pode estimular a produção de eritropoetina**.

A eritropoetina estimula a proliferação das células progenitoras eritroides diminuindo os níveis de inibidores do ciclo celular e aumentando as ciclinas e a proteína antiapoptótica $Bclx_L$. A eritropoetina também é produzida por neurônios e células gliais

do sistema nervoso central e da retina. A administração de eritropoetina exerce efeito protetor sobre os neurônios depois de uma isquemia (acidente vascular cerebral).

A produção de eritropoetina nas **doenças renais crônicas** fica acentuadamente comprometida. A eritropoetina recombinante pode ser administrada por via intravenosa ou subcutânea no tratamento da anemia causada por diminuição da produção de eritropoetina pelos rins. A eficácia do tratamento com eritropoetina pode ser monitorada pelo **aumento dos reticulócitos no sangue circulante**. Os reticulócitos podem ser identificados com um corante supravital que tinge os polirribossomos residuais, que formam uma malha reticular (Fig. 6-19).

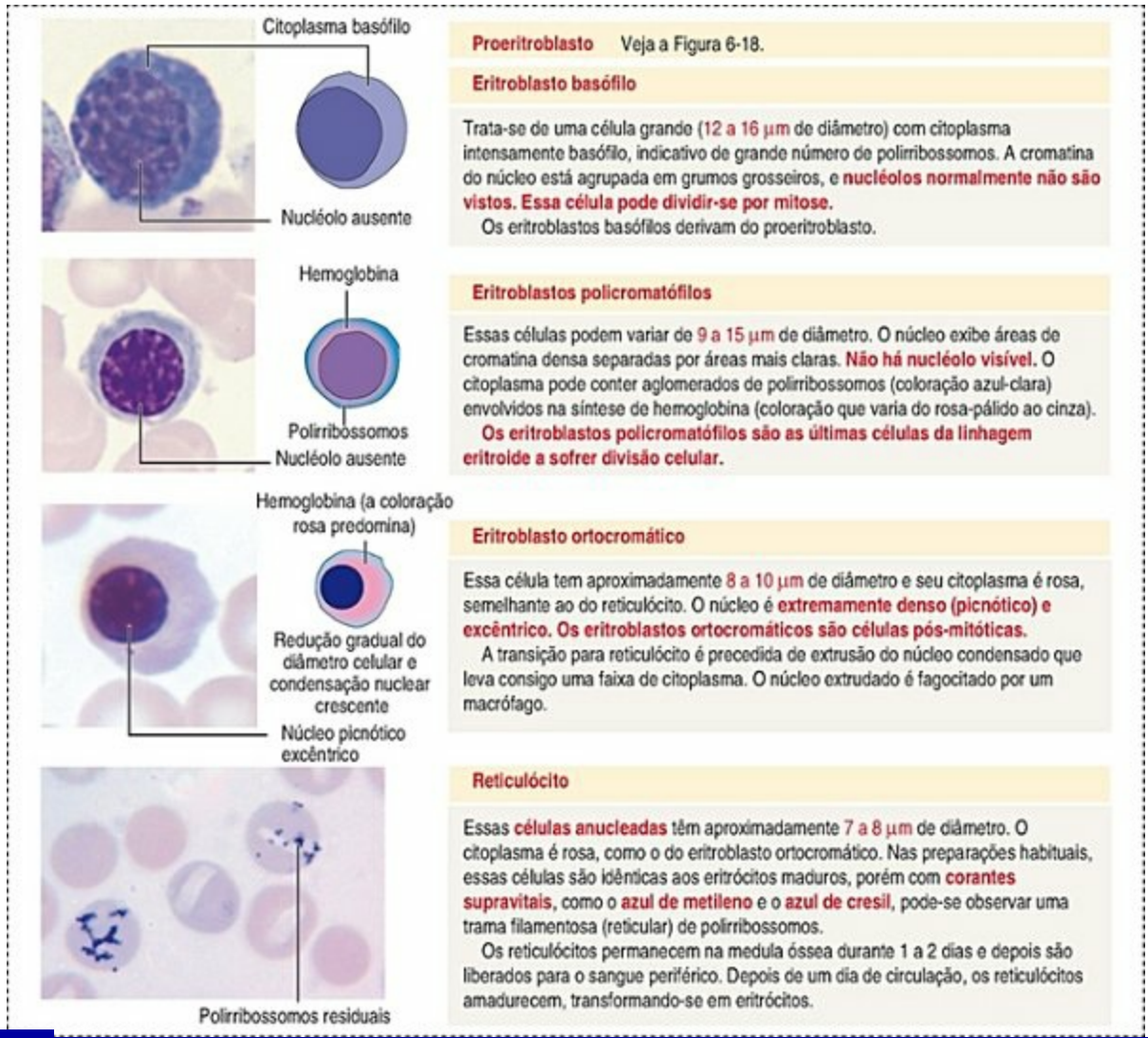


Figura 6-19 Linhagem eritroide

Os eritroblastos policromatófilos não dependem da eritropoetina, são mitoticamente ativos e estão envolvidos de modo específico na síntese da hemoglobina. Os eritroblastos ortocromáticos que deles derivam, os reticulócitos e os eritrócitos maduros são células pós-mitóticas (não estão envolvidas na mitose).

Leucopoese

A **leucopoese** (do grego *leukos*, branco; *poietin*, fazer) resulta na formação de células que pertencem às séries **granulocítica** e **agranulocítica**. A **linhagem granulocítica** (Fig. 6-20) inclui o **mieloblasto**, o **promielócito**, o **mielócito**, o **metamielócito**, o **bastonete** e a **forma madura**. O precursor dos granulócitos e macrófagos origina **neutrófilos** e **monócitos**. A célula-tronco mieloide gera **progênies** de **eosinófilos** e de **basófilos**. Os **agranulócitos** incluem os **linfócitos** e os **monócitos**.

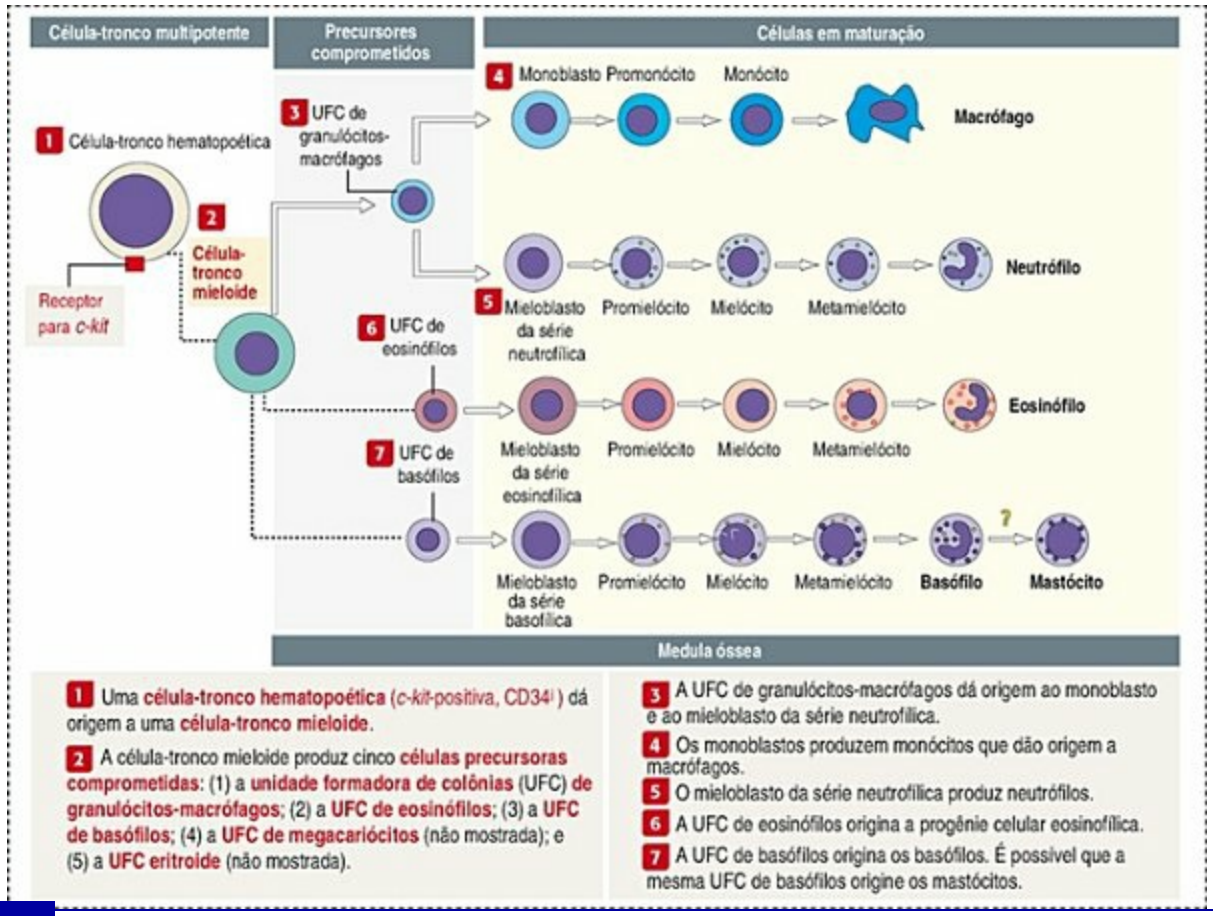


Figura 6-20 Linhagem mieloide

Granulócitos

As linhagens celulares dos neutrófilos e macrófagos têm em comum uma célula precursora: a UFC de granulócitos-macrófagos (Fig. 6-20). Os eosinófilos e basófilos derivam de UFCs de eosinófilos e basófilos independentes. Os granulócitos neutrófilos, eosinófilos e basófilos seguem um padrão semelhante de proliferação, diferenciação, maturação e armazenamento na medula óssea. Os detalhes desse precesso são mais bem reconhecidos nos neutrófilos, o granulócito mais abundante da medula óssea e do sangue. O neutrófilo leva 10 a 14 dias para se desenvolver a partir dos precursores iniciais, porém esse intervalo de tempo diminui na presença de infecções ou no tratamento com o fator estimulador de colônias (CSF) de granulócitos ou com o CSF de granulócitos-macrófagos (veja adiante).

Os **mieloblastos**, os **promielócitos** e os **mielócitos** são **células que se dividem por mitose**; os **metamielócitos** e os **bastonetes não são capazes de se dividir**, mas continuam a diferenciar-se (Fig. 6-20). Uma característica típica do processo de maturação dos granulócitos é o surgimento de **grânulos primários** (azurófilos) e de **grânulos secundários** ou "específicos" no citoplasma (Figs. 6-21 e 6-22).

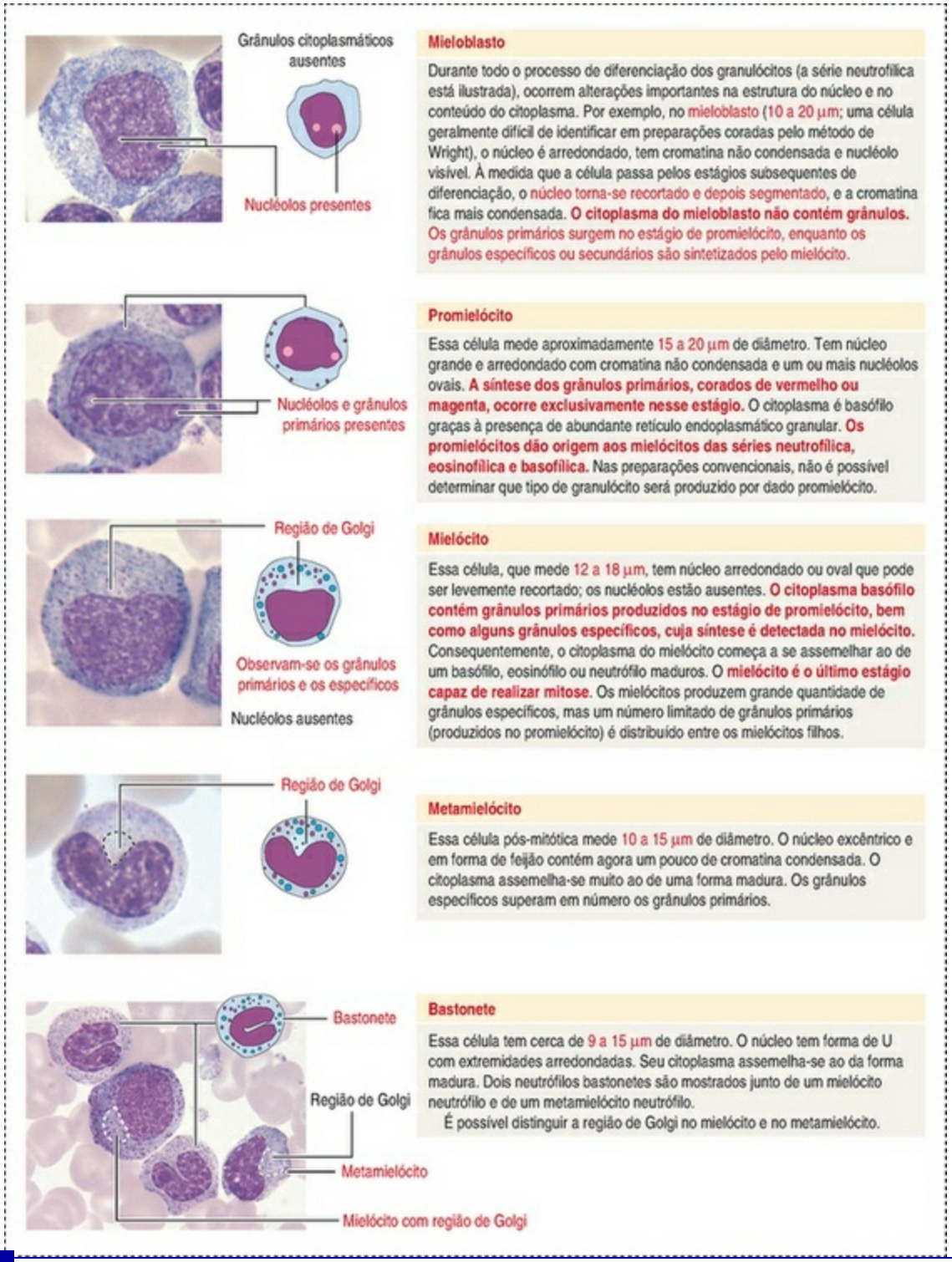


Figura 6-21 Linhagem mieloide

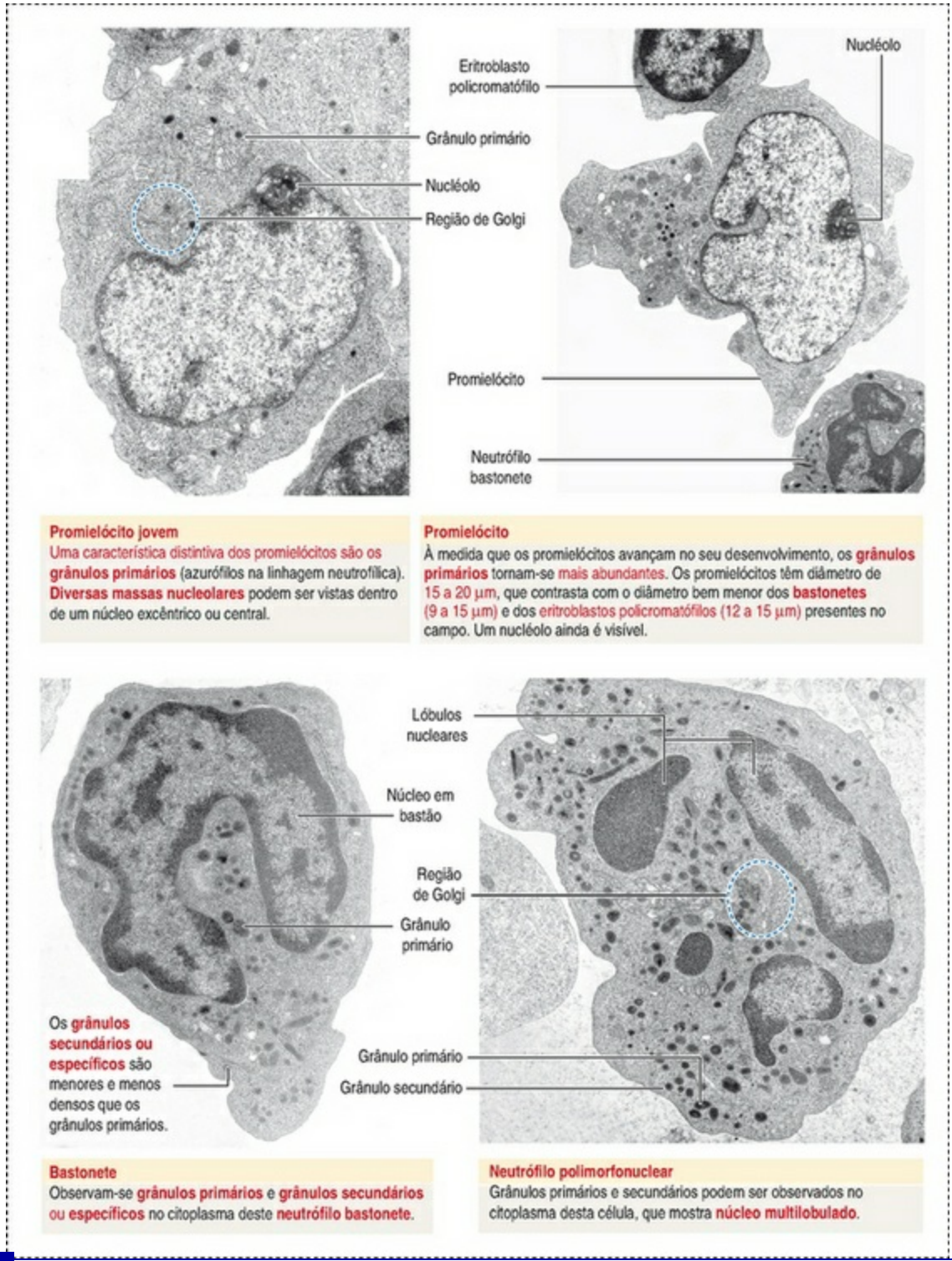


Figura 6-22 Linhagem mieloide: tipos de células

Os mieloblastos são células indiferenciadas desprovidas de grânulos citoplasmáticos. Os promielócitos e os mielócitos apresentam grânulos primários nas células das séries neutrofílica, basofílica e eosinofílica. **Os grânulos secundários aparecem nos mielócitos**. Os grânulos primários não se transformam em grânulos específicos. Persistem como tal durante toda a sequência de diferenciação celular (Fig. 6-22).

Os **eosinófilos** exibem a mesma sequência de maturação dos neutrófilos. Os grânulos específicos dos eosinófilos são maiores que os grânulos dos neutrófilos e refringentes sob o microscópio de luz. Os grânulos eosinofílicos contêm **peroxidase do eosinófilo** (com atividade antibacteriana) e várias proteínas catiônicas (**proteína**

básica principal e **proteína catiônica do eosinófilo**, com atividade antiparasitária).

Os **basófilos** são distinguidos por seus grânulos grandes, grosseiros e escuros, que preenchem o citoplasma e com frequência encobrem o núcleo (Fig. 6-23). Os grânulos contêm **peroxidase**, **heparina** e **histamina**, assim como **calicreína**, uma substância que atrai eosinófilos.

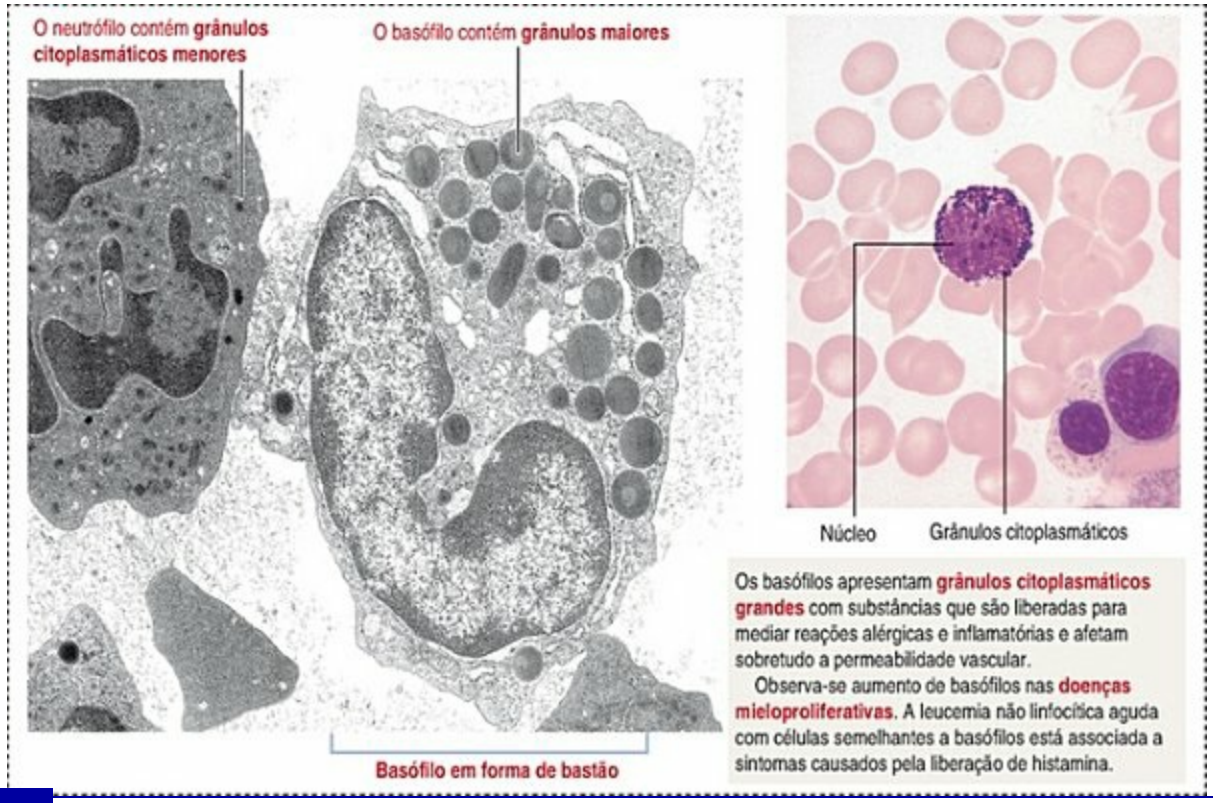


Figura 6-23 Linhagem mieloide: basófilo

No Capítulo 4, Tecido Conjuntivo, vimos que os **mastócitos** são estruturalmente semelhantes aos basófilos. Entretanto, os mastócitos são células maiores e encontrados nos tecidos, próximo dos vasos sanguíneos. Uma diferença importante é que **os mastócitos contêm serotonina (5-hidroxitriptamina), que está ausente nos basófilos**. Além disso, os mastócitos liberam seus grânulos no espaço extracelular, ao contrário dos basófilos, que normalmente sofrem degranulação interna difusa.

Agranulócitos: linfócitos

Os linfócitos constituem uma população heterogênea de células que diferem entre si quanto à **origem**, **tempo de vida**, sítios preferenciais de **localização dentro dos órgãos linfoides**, **marcadores de superfície celular** e **função**.

A célula-tronco pluripotente dá origem a todas as células hematopoéticas, inclusive aos linfócitos das linhagens celulares B e T. **As células B amadurecem na medula óssea e, em seguida, migram para outros órgãos linfoides. As células T completam sua maturação no timo e, em seguida, migram para órgãos linfoides específicos.**

Um **linfoblasto** dá origem a um **prolinfócito**, um estágio intermediário que precede o **linfócito** maduro. **Os linfócitos B e T não são células fagocíticas**. **São morfologicamente semelhantes mas funcionalmente diferentes**, conforme será discutido no Capítulo 10, Sistema Linfático-Imunológico.

Os **linfoblastos** (8 a 12 μm de diâmetro) são os precursores dos linfócitos. O linfoblasto tem um núcleo não condensado com nucléolo grande. O citoplasma contém muitos polirribossomos e algumas cisternas do retículo endoplasmático.

Os **linfócitos** (10 μm de diâmetro ou menos) contêm núcleo condensado redondo ou levemente recortado. O nucléolo não é visível. O citoplasma é moderadamente basófilo e desprovido de grânulos.

Monócitos

Os monócitos derivam da **UFC de granulócitos-macrófagos**. Foi discutido anteriormente que a UFC de granulócitos-macrófagos dá origem à linhagem dos neutrófilos e à linhagem dos macrófagos. Sob a influência de um CSF específico, cada célula precursora estabelece sua própria hierarquia: o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) conduz a célula precursora dos granulócitos para a via do **mieloblasto**; o fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) guia a célula precursora dos monócitos para a via do **monoblasto**, levando à produção de monócitos no sangue periférico e de macrófagos nos tecidos. Os receptores para o fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF) estão restritos à linhagem dos monócitos (veja Osteoclastogênese no Cap. 5, Osteogênese).

Os **monoblastos** (14 μm de diâmetro) são morfologicamente semelhantes aos mieloblastos. O monoblasto está presente na medula óssea e é difícil de identificar com segurança. O citoplasma é basófilo e o núcleo é grande e apresenta um ou mais nucléolos. A célula seguinte nessa série é o **promonócito**.

Os **promonócitos** (11 a 13 μm de diâmetro) têm núcleo grande com reentrância discreta e cromatina não condensada. Um nucléolo pode ser visualizado. O citoplasma basófilo, por causa dos polirribossomos, contém grânulos primários (lisossomos com **peroxidase**, **arilsulfatase** e **fosfatase ácida**). Os grânulos primários são menores e estão em menor quantidade do que nos promielócitos. **Tanto os monoblastos quanto os promonócitos são células mitoticamente ativas**.

Os **monócitos** (12 a 20 μm de diâmetro) da medula óssea e do sangue têm núcleo recortado grande localizado na porção central do citoplasma (Fig. 6-24). Os grânulos (**lisossomos primários**) e os vacúolos pequenos são características típicas. Os lisossomos não têm peroxidase, mas contêm outras proteases e hidrolases. Os monócitos são **móveis** em resposta a sinais quimiotáticos e aderem a uma superfície.

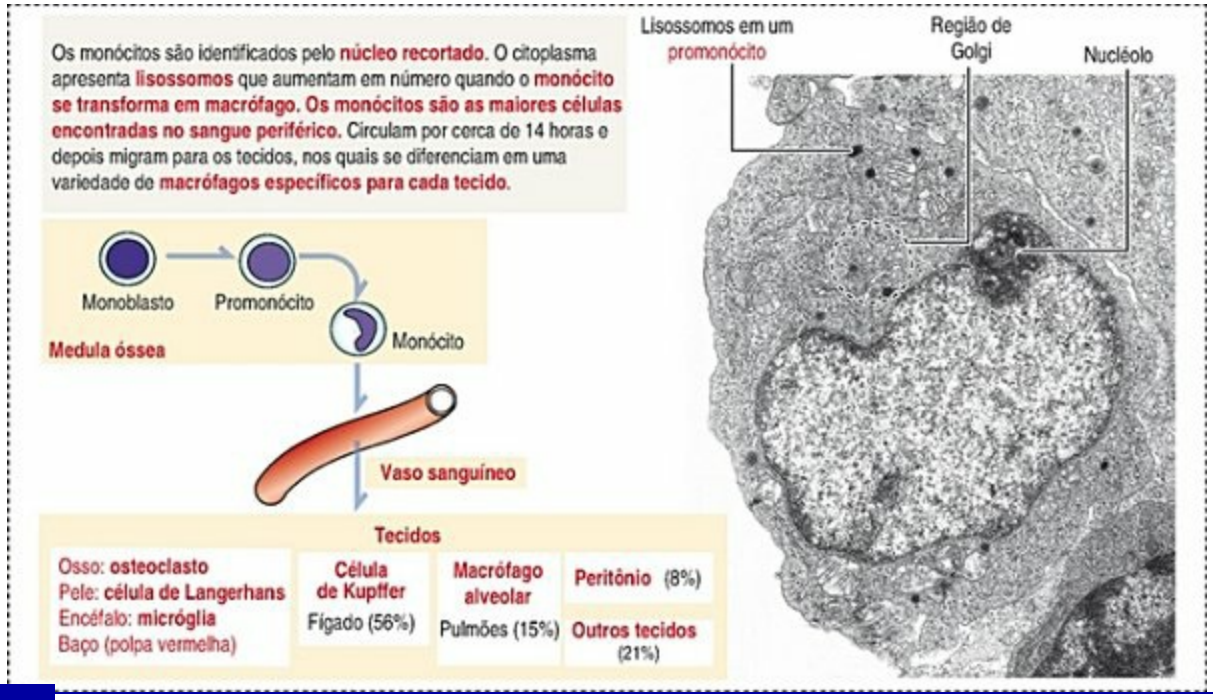


Figura 6-24 Origem e destino dos monócitos

Os **macrófagos** (15 a 80 μm de diâmetro) constituem uma população de monócitos que migraram do sangue e se diferenciam nos tecidos (pulmões, baço, fígado, linfonodos, peritônio, trato gastrointestinal e osso [osteoclastos]) em resposta a condições locais.

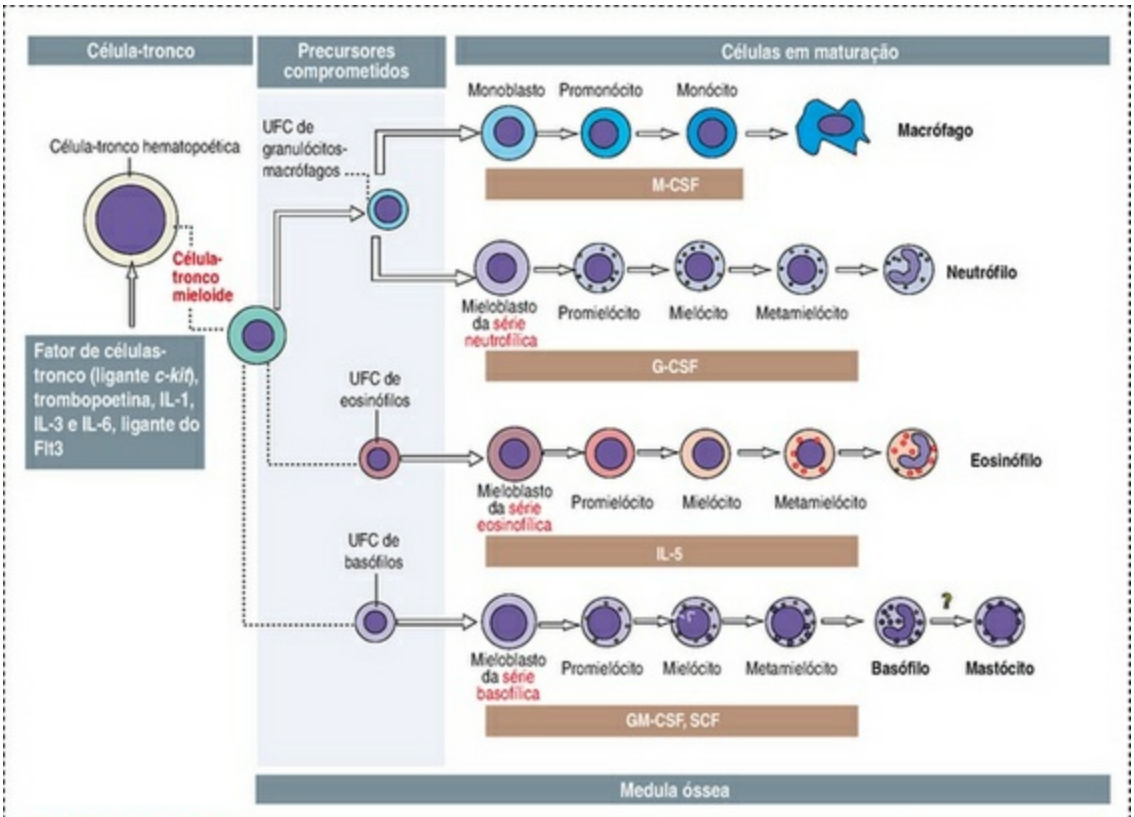
As características estruturais e funcionais dos macrófagos teciduais são discutidas no Capítulo 4, Tecido Conjuntivo. No Capítulo 11, Sistema Tegumentar, discutimos a reatividade antigênica das **células de Langerhans** da epiderme que derivam de monócitos. No Capítulo 17, Glândulas Digestivas, abordamos o papel importante das **células de Kupffer** na função hepática e, no Capítulo 10, Sistema Linfático-Imunológico, examinamos as propriedades fagocíticas dos macrófagos do baço.

Significado clínico: fatores estimuladores de colônias (CSF) e interleucinas

O fator **G-CSF** é uma glicoproteína produzida pelas células endoteliais, fibroblastos e macrófagos em diferentes partes do corpo. A forma sintética do fator G-CSF (conhecida como filgrastima ou lenograstima) provoca aumento dose-dependente de neutrófilos no sangue. O fator G-CSF é utilizado no tratamento da **neutropenia** (neutrófilo + *penia* do grego, pobreza; pequena quantidade de neutrófilos no sangue circulante) resultante de quimioterapia para câncer ou de transplante de medula óssea, para promover aumento da contagem de neutrófilos, e no tratamento da neutropenia crônica.

O fator **GM-CSF** também é uma glicoproteína produzida pelas células endoteliais, células T, fibroblastos e monócitos, e que estimula a formação de neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e células dendríticas (Fig. 6-25). Entretanto, quando se trata de

aumentar os níveis de neutrófilos durante a neutropenia, o fator GM-CSF é menos potente que o fator G-CSF. Assim como ocorre com o fator G-CSF, uma forma sintética do fator GM-CSF (sargramostima ou molgramostima) está disponível para tratamento da neutropenia.



Fator de crescimento hematopoético	Células-alvo	Fonte	Modo de ação
Eritropoetina (EPO)	Linhagem eritroide	Células intersticiais peritubulares (córtex renal) (90%); produção facultativa	Induzida por hipóxia e doenças cardíacas e pulmonares
Fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF)	Neutrófilos	Células endoteliais, fibroblastos, macrófagos em todos os órgãos (produção facultativa)	Induzida por citocinas inflamatórias (fator de necrose tumoral α, IL-1 e IL-6) derivadas dos monócitos
Fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF)	Neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e células dendríticas	Células endoteliais, células T, fibroblastos e monócitos	Atua sinergicamente com a EPO para ajudar a linhagem eritroide e com a TPO para estimular os progenitores megacariocíticos
Trombopoetina (TPO)	Progenitores megacariocíticos e células-tronco hematopoéticas	Fígado (50%; produção constitutiva e facultativa), rins (produção constitutiva) e músculo esquelético	Induzida por citocinas inflamatórias (especialmente pela IL-6) e pela trombocitopenia
Fator de células-tronco (SCF ou ligante c-kit)	Basófilos, mastócitos e células germinativas primordiais; células-tronco hematopoéticas (na presença da IL-3 e de outras citocinas)	Células endoteliais, fibroblastos e células do estroma da medula óssea	Atua sinergicamente com a IL-3, a TPO, o G-CSF e outras citocinas para estimular as células-tronco hematopoéticas
Ligante do Flt3 (tirosina quinase semelhante ao fms; estruturalmente relacionado ao SCF e ao M-CSF)	Células-tronco hematopoéticas	Células T e células do estroma da medula óssea	Os níveis sanguíneos aumentam na pancitopenia. Atua com a IL-3, a IL-7, a TPO, o G-CSF e outras citocinas para estimular células-tronco hematopoéticas

Figura 6-25 Fatores de crescimento hematopoéticos que regulam a linhagem mieloide

As interleucinas têm papel relevante na formação e na função das células B e T, conforme será discutido no Capítulo 10, Sistema Linfático-Imunológico. A IL-3 estimula a proliferação das células-tronco hematopoéticas e atua junto com outros fatores de

crescimento, que incluem o fator de células-tronco, a trombopoetina, a IL-1, a IL-6 e o ligante do Flt3 (tirosina quinase 3 semelhante ao fms) (Fig. 6-25). A IL-5 atua especificamente na progênie dos eosinófilos.

Plaquetas e megacariócitos

A célula precursora das plaquetas (também chamada **trombócito**; do grego, *thrombos*, coágulo) é o **megacarioblasto**, uma célula derivada da **UFC de megacariócitos** (Fig. 6-16).

O megacarioblasto (15 a 50 μm de diâmetro) exibe núcleo reniforme único com vários nucléolos. O megacarioblasto aumenta de tamanho para dar origem ao **promegacariócito** (20 a 80 μm de diâmetro), que tem núcleo de formato irregular e citoplasma rico em grânulos azurófilos. O promegacariócito forma o megacariócito maduro.

O **megacariócito** (35 a 160 μm de diâmetro; Fig. 6-26) tem **núcleo irregularmente lobado produzido por um processo de divisão nuclear endomitótico no qual ocorrem divisões nucleares sem divisão celular** (**núcleo poliploide**). Não são detectados nucléolos.

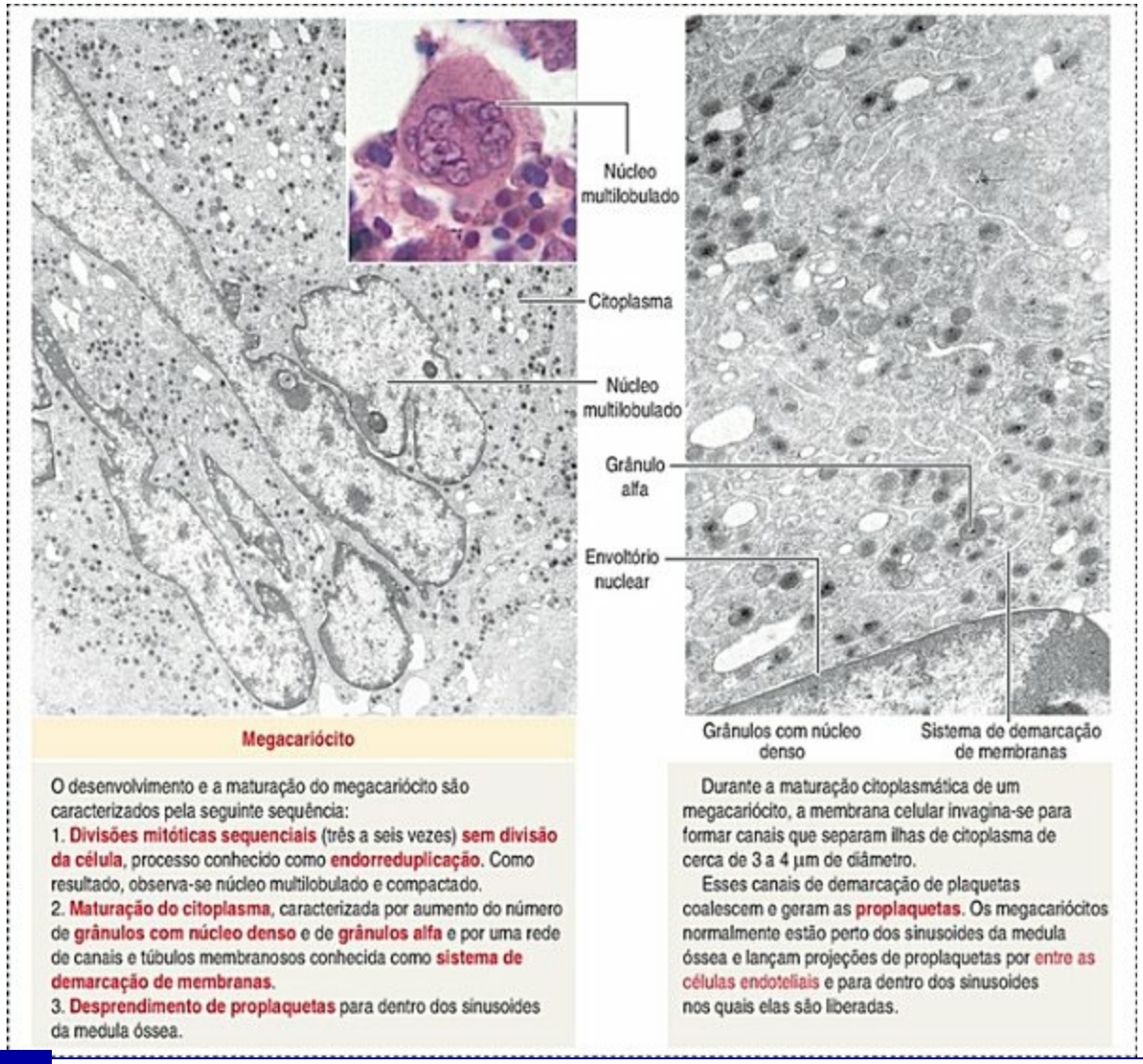


Figura 6-26 Megacariócito e a origem das plaquetas

O megacariócito pode ser confundido com o osteoclasto, outra célula grande do osso, que é **multinucleada** (tem vários núcleos) **em vez de ter um núcleo multilobulado**. O citoplasma exibe uma **rede de zonas de demarcação** formada pela invaginação da membrana plasmática do megacariócito. A coalescência das membranas de demarcação leva à formação da membrana plasmática das **proplaquetas**, que se fragmentam em plaquetas.

As plaquetas desempenham papéis importantes na manutenção da integridade dos vasos sanguíneos (Fig. 6-12). Lembre-se de que a ativação das plaquetas durante a hemostasia envolve sequencialmente:

1. A adesão de plaquetas à matriz subendotelial.
2. A agregação de plaquetas por meio da ligação com o fibrinogênio.
3. A secreção de substâncias presentes nos grânulos das plaquetas para o recrutamento de mais plaquetas.
4. A atividade procoagulante das plaquetas que envolve a trombina.

Significado clínico: trombopoetina

A trombopoetina é produzida no **fígado**, tem estrutura semelhante à da eritropoetina e estimula o desenvolvimento dos megacariócitos oriundos da UFC de megacariócitos em plaquetas. As deficiências de trombopoetina causam **trombocitopenia**. O excesso de trombopoetina causa **trombocitose**.

As plaquetas se ligam à trombopoetina e a degradam, um processo que autorregula a produção de plaquetas.

Significado clínico: fator de células-tronco (também conhecido como ligante *c-kit*)

O **fator de células-tronco** (*stem cell factor*, SCF) é uma proteína ligante produzida pelos tecidos fetais e pelas células do estroma da medula óssea, e que se liga ao receptor do fator de células-tronco (receptor do *c-kit*), uma **tirosina quinase**.

Existem duas formas de fator de células-tronco: uma forma associada à membrana e uma forma solúvel, esta gerada pela clivagem proteolítica da proteína associada à membrana. O **receptor do *c-kit*** tem um **domínio extracelular** composto por cinco repetições *motif* da imunoglobulina e que é responsável pela ligação e pela dimerização do fator de células-tronco (Fig. 6-27). A ligação do fator de células-tronco provoca a dimerização do receptor do *c-kit* seguida de autofosforilação. O receptor autofosforilado do *c-kit* é o sítio de ancoragem de moléculas de sinalização específicas.

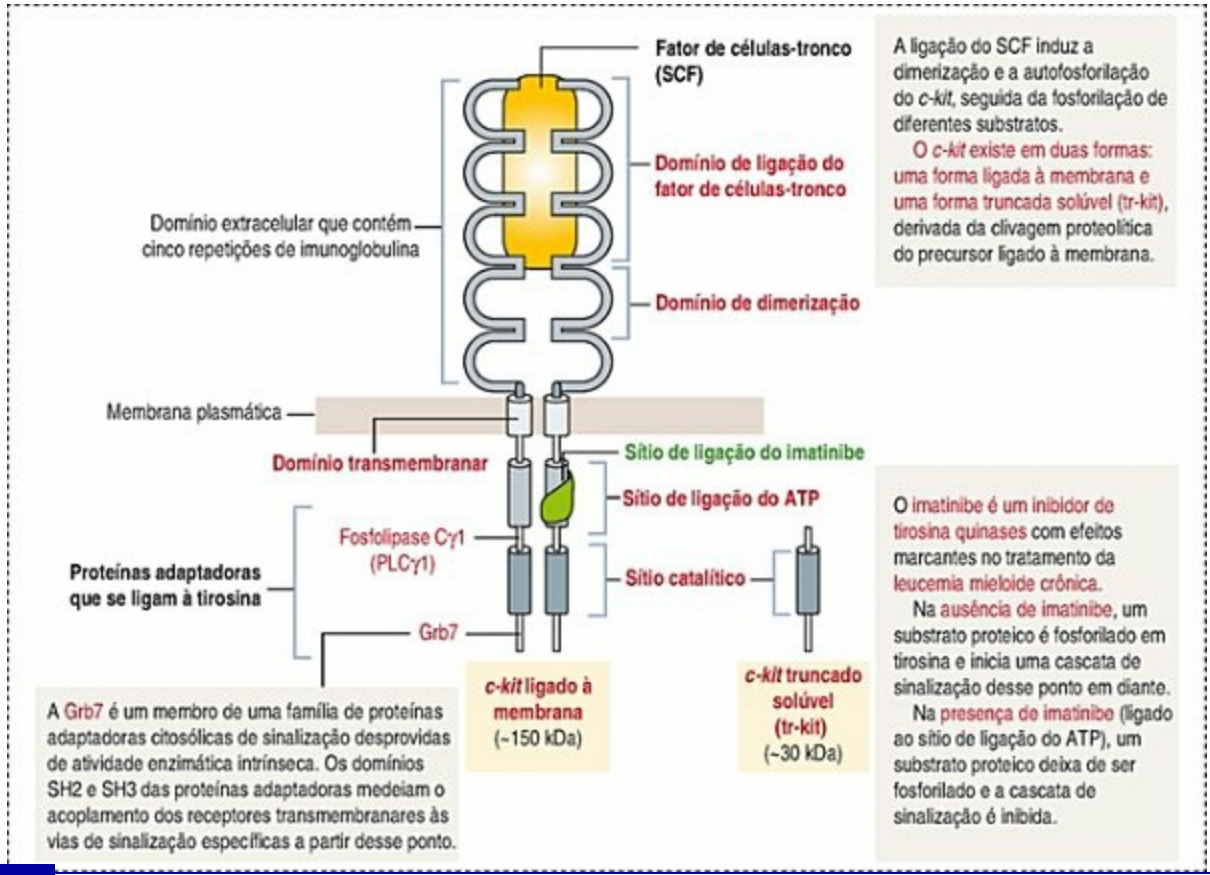


Figura 6-27 Receptor para *c-kit*

O **domínio intracelular** tem um sítio de ligação para o trifosfato de adenosina (ATP) e um sítio catalítico. **O imatinibe**, um inibidor de tirosina quinase, liga-se ao sítio de ligação do ATP e impede a fosforilação dos substratos envolvidos na ativação da sinalização a partir desse ponto. O imatinibe exibe resultados extraordinários no tratamento da **leucemia mieloide crônica**.

O fator de células-tronco por si só é um estimulador fraco da hematopoese, porém torna as células-tronco hematopoéticas responsivas a outras citocinas (Fig. 6-25). Ele não induz à formação de colônias de células sozinho. O ligante do Flt3 (tirosina quinase 3 semelhante à fms) está intimamente relacionado com o receptor do *c-kit* e com o fator de células-tronco. De forma semelhante ao fator de células-tronco, o ligante do Flt3 atua sobre a célula-tronco pluripotente em sinergia com a trombopoetina, o fator de células-tronco e interleucinas.

O receptor do fator de células-tronco é expresso pelo **proto-oncogene** *c-kit*. Uma mutação nos genes que expressam os componentes do complexo receptor do fator de células-tronco–ligante causa **anemia** e afeta o **desenvolvimento dos melanócitos da pele** e a **sobrevivência e proliferação das células germinativas primordiais dos ovários e dos testículos em desenvolvimento** (Cap. 21, Transporte e Maturação dos Espermatozoides). O fator de células-tronco é potencialmente útil no tratamento dos distúrbios hereditários e adquiridos da hematopoese, bem como no transplante de medula óssea.

No Capítulo 4, Tecido Conjuntivo, observamos que os **mastócitos** derivam de um

precursor da medula óssea. O armazenamento e a liberação dos grânulos com histamina e heparina dos mastócitos estão afetados em mutantes desprovidos do fator de células-tronco.

Significado clínico: transferrina e metabólitos do ferro

Além da eritropoetina, a formação dos eritrócitos é altamente dependente do **metabolismo do ferro** e das vitaminas hidrossolúveis **ácido fólico** (folacina) e **vitamina B_{12}** (cobalamina).

O ferro está envolvido no transporte de oxigênio e dióxido de carbono. Várias proteínas que se ligam ao ferro armazenam e transportam ferro, como por exemplo, a **hemoglobina** dos eritrócitos e a **mioglobina** do tecido muscular. O ferro está acoplado ao **heme** (uma molécula sintetizada na medula óssea que tem um íon ferroso, Fe^{2+}, ligado a um anel tetrapirrólico) e à **hematina** (que tem um íon férrico, Fe^{3+}, ligado a uma proteína).

A **transferrina**, uma proteína sérica produzida no fígado, e a **lactoferrina,** uma proteína presente no leite materno, são proteínas não hêmicas envolvidas no **transporte do ferro** (Fig. 6-28). A transferrina que forma um complexo com dois íons Fe^{3+} é chamada de **ferrotransferrina**. A transferrina desprovida de ferro é conhecida como **apotransferrina**.

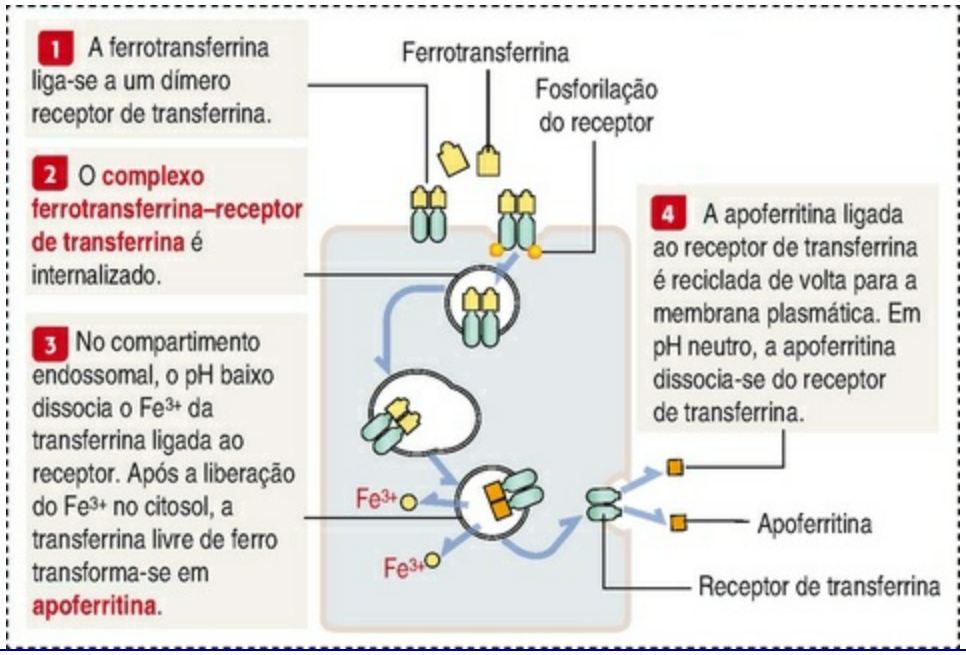


Figura 6-28 Captação de ferro por meio de internalização da transferrina

A transferrina que contém ferro liga-se a um receptor específico da superfície celular que medeia a internalização do complexo formado pela transferrina (ligante) e seu receptor. O receptor da transferrina é um dímero transmembranar no qual cada

subunidade se liga a uma molécula de transferrina. A internalização do complexo transferrina-receptor depende da fosforilação do receptor desencadeada pelo complexo formado por calmodulina-Ca^{2+} e proteína quinase C.

No interior da célula, o ferro é liberado dentro do compartimento endossomal ácido e o complexo **receptor-apotransferrina** (sem ferro) retorna à superfície da célula, onde a apotransferrina é liberada para ser reutilizada no plasma sanguíneo.

A **ferritina**, uma importante proteína sintetizada no fígado, está envolvida no **armazenamento de ferro**. Uma única molécula de ferritina tem capacidade para armazenar até 4.500 íons de ferro. Quando a capacidade de armazenamento da ferritina é excedida, o ferro é depositado como **hemossiderina**. A ferritina com pouco ferro é chamada de **apoferritina**.

Os pacientes com **hemocromatose idiopática**, um distúrbio hereditário caracterizado por absorção excessiva de ferro e grandes depósitos teciduais de ferro, requerem retiradas periódicas de sangue e a administração de **quelantes de ferro** para facilitar a excreção urinária do ferro preso a complexos. A **diminuição de ferro** resultante de fluxo menstrual excessivo ou de sangramento gastrointestinal determina uma redução do ferro contido na hemoglobina. Os eritrócitos tornam-se menores (**anemia microcítica**) e hipopigmentados (**anemia hipocrômica**).

O **ácido fólico** regula o **metabolismo do folato,** levando a aumento da disponibilidade de purinas e de monofosfato de desoxitimidina (dTMP), necessários para a síntese de DNA.

A **vitamina B_{12}** (conhecida como **fator extrínseco**) liga-se ao **fator intrínseco**, uma proteína elaborada pelas células parietais das glândulas gástricas. O complexo vitamina B_{12}–fator intrínseco liga-se a sítios receptores específicos do **íleo**, é transportado através dos enterócitos e liberado no sangue, onde se liga à proteína de transporte *trans*-cobalafilina III.

A diminuição de vitamina B_{12}, que resulta principalmente da produção insuficiente de fator intrínseco ou de ácido clorídrico no estômago, ou de ambos, pode afetar o metabolismo e a captação do folato, prejudicando assim a síntese de DNA na medula óssea.

A deficiência de vitamina B_{12} é rara porque o fígado armazena um suprimento de vitamina B_{12} para 6 anos. Quando há deficiência, a maturação da progênie eritroide torna-se mais lenta, o que leva à formação de eritrócitos anormalmente grandes (**megaloblastos**) com membranas celulares frágeis que causam a destruição dessas células (**anemia megaloblástica**; **Quadro 6-E**).

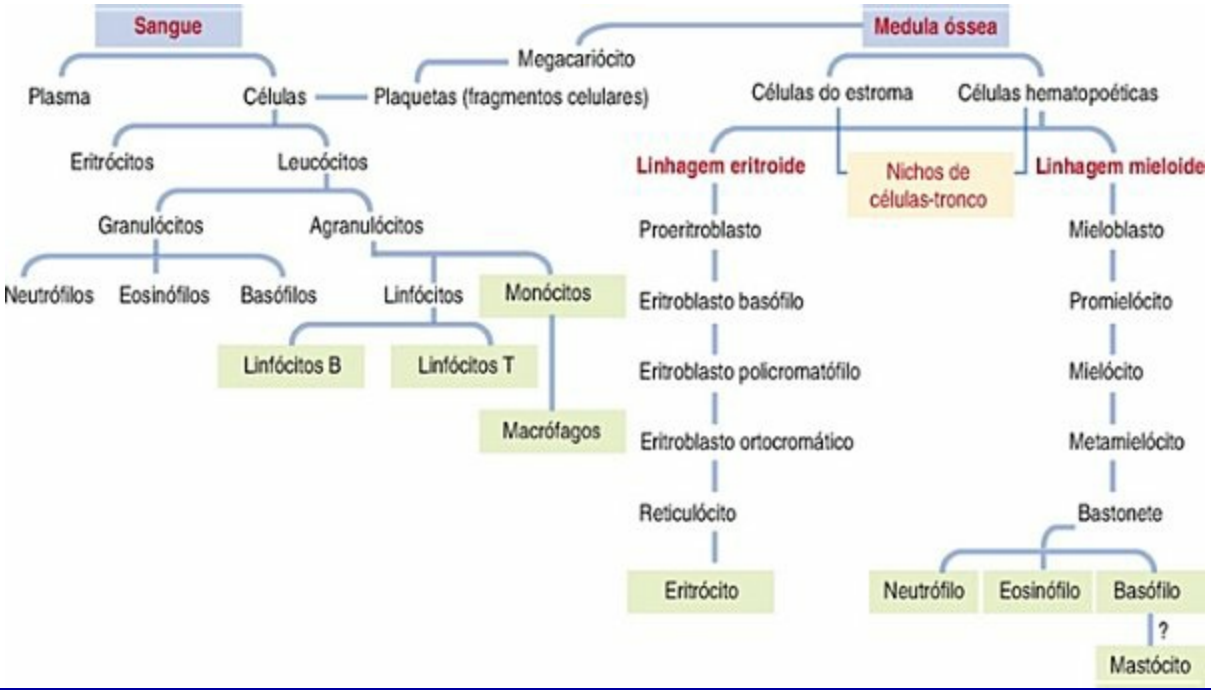
Quadro 6-E Anemias

• **Anemia** é a redução da massa de eritrócitos circulantes. É detectada pelo exame do sangue periférico (hemoglobina

baixa, contagem baixa de eritrócitos e hematócrito baixo). A anemia resulta da falta de capacidade para transportar oxigênio, o que é compensado pela redução da afinidade da hemoglobina com o oxigênio, pela elevação do débito cardíaco e pela tentativa de aumentar a produção de eritrócitos. A causa mais comum de anemia é a **deficiência de ferro** (ingestão baixa, perda crônica de sangue ou aumento da demanda durante a gestação e a lactação).

- A deficiência de **vitamina B12** e **ácido fólico** causa a **anemia megaloblástica**. Esse tipo de anemia está associado ao desenvolvimento de precursores eritrocitários anormalmente grandes **(megaloblastos)** que se transformam em eritrócitos também grandes **(macrócitos)**. A vitamina B12 normalmente é absorvida no intestino delgado depois de se ligar ao **fator intrínseco**, uma glicoproteína secretada pelas **células parietais do estômago**.

A falta de produção de **fator intrínseco** (decorrente de gastrite atrófica autoimune ou de gastrectomia cirúrgica) causa **anemia perniciosa**.



Mapa conceitual | Sangue e Hematopoese

Conceitos essenciais | Sangue e Hematopoese

- O **sangue** é um tecido conjuntivo especializado composto por plasma (um equivalente da matriz extracelular) e células. O plasma contém proteínas, sais e compostos orgânicos. O plasma contém fibrinogênio; o soro, o líquido que resta depois da coagulação do sangue, não contém fibrinogênio. Os elementos celulares do sangue são os **eritrócitos** (ou hemácias) e os **leucócitos** (células brancas do sangue). As **plaquetas** são fragmentos de megacariócitos.

- Os eritrócitos (4 a 6 $\times$ $10^6/mm^3$; 7,8 μm de diâmetro) são células anucleadas que contêm hemoglobina — uma proteína hêmica envolvida no transporte de oxigênio e dióxido de carbono. A membrana plasmática contém citoesqueleto composto de **glicoforina** e **canal transportador de ânions (banda 3)**, duas proteínas transmembranares. A proteína **anquirina** ancora a **espectrina**, uma proteína dimérica formada por uma α-espectrina e uma β-espectrina, à banda 3. Os tetrâmeros da espectrina estão ligados a um complexo de três proteínas: **actina F**, **tropomiosina** e **proteína 4.1**. A **aducina** é uma proteína que se liga à calmodulina e favorece a associação da actina

F à espectrina.

A **eliptocitose** (causada pela automontagem defeituosa da espectrina, pela ligação anormal da espectrina à anquirina e pela proteína 4.1 e glicoforina anormais) e a **esferocitose** (causada pela deficiência de espectrina) são alterações da forma das hemácias. As características clínicas desses distúrbios são **anemia**, **icterícia** e **esplenomegalia**. A **anemia falciforme** (ácido glutâmico substituído pela valina na cadeia β da globina) e a **talassemia** (defeito nas cadeias α ou β da globina da hemoglobina) são causadas por defeitos na hemoglobina. A **anemia hemolítica crônica** é uma característica clínica das duas condições.

A **eritroblastose fetal** é uma doença hemolítica induzida por anticorpos que afeta recém-nascidos. É causada pela incompatibilidade entre o fator Rh da mãe e o do feto. A mãe Rh-negativa produz anticorpos contra o **antígeno D** presente na superfície das hemácias fetais. Durante a segunda ou terceira gestação, os **anticorpos contra o antígeno D provocam a hemólise das hemácias fetais**. As manifestações clínicas da doença no feto são anemia e icterícia grave (que causa danos ao cérebro, uma condição chamada *kernicterus*).

• Os **leucócitos** (6 a 10 $\times$ 10^3/mm^3) são classificados como **granulócitos** (com grânulos citoplasmáticos primários e secundários, ou específicos) e **agranulócitos** (que contêm apenas grânulos primários).

Existem **três tipos de granulócitos**: (1) os **neutrófilos** (5 $\times$ 10^3/mm^3), (2) os **eosinófilos** (1,5 $\times$ 10^2/mm^3) e (3) os **basófilos** (0,3 $\times$ 10^2/mm^3).

Os **neutrófilos** (12 a 15 μm de diâmetro) têm as seguintes características: (1) contêm **grânulos primários** (elastase e mieloperoxidase) e **grânulos secundários** (lisozima e outras proteases); (2) eles entram em um vaso sanguíneo por **diapedese** e deixam a circulação sanguínea por meio do mecanismo de **endereçamento (*homing*);** (3) os núcleos são segmentados (células polimorfonucleares).

Os **eosinófilos** (12 a 15 μm de diâmetro) têm as seguintes características: (1) os grânulos citoplasmáticos contêm **peroxidase de eosinófilo** (liga-se a microrganismos que serão fagocitados por macrófagos), **proteína básica principal** (MBP, *major basic protein*; uma proteína cristalina que rompe a membrana dos parasitas) e **proteína catiônica eosinofílica** (atua em conjunto com a MBP para fragmentar parasitas); (2) participam de reações alérgicas; (3) têm núcleo bilobulado e grânulos citoplasmáticos vermelhos refringentes. **Os eosinófilos e os mastócitos interagem na asma**, uma condição que causa a obstrução dos brônquios de pequeno calibre e dos bronquíolos como consequência da **hipersecreção de muco** e **constrição da musculatura lisa dos brônquios**.

Os **basófilos** (9 a 12 μm de diâmetro) têm as seguintes características: (1) grânulos citoplasmáticos **metacromáticos** e grosseiros, e núcleo bilobulado; (2) de modo semelhante aos mastócitos, os basófilos também participam de reações alérgicas; (3) podem deixar a circulação sanguínea e entrar no tecido conjuntivo.

Há dois tipos de **agranulócitos**: os **linfócitos** e os **monócitos**.

Os **linfócitos** podem ser **linfócitos grandes** (9 a 12 μm de diâmetro) ou **linfócitos pequenos** (6 a 8 μm de diâmetro). Os linfócitos são divididos em duas categorias: **linfócitos B** (ou **células B**; originam-se e diferenciam-se na medula óssea) e **linfócitos T** (ou **células T**; originam-se na medula óssea, mas diferenciam-se no timo).

Monócitos (12 a 20 μm de diâmetro). Os monócitos circulam no sangue durante 12 a 100 horas antes de entrarem no tecido conjuntivo e se transformarem em **macrófagos**. **Os monócitos transformam-se em osteoclastos no osso sob a influência dos osteoblastos**.

• O **endereçamento (*homing*)** é o mecanismo pelo qual neutrófilos, linfócitos, monócitos e outras células que circulam no sangue deixam um vaso sanguíneo para entrar no tecido conjuntivo ou em um órgão ou tecido linfoide. O

endereçamento ocorre em duas etapas: (1) adesão e rolamento mediados por selectinas de uma célula sobre a superfície de uma célula endotelial e (2) migração celular transendotelial mediada por integrinas. O endereçamento desempenha um papel importante nas reações imunológicas e inflamatórias, nas metástases e na morfogênese dos tecidos. Um defeito na **subunidade β da integrina**, a causa da **deficiência de adesão leucocitária do tipo I**, impede a migração de leucócitos, provoca cicatrização defeituosa das feridas e prolonga os processos inflamatórios. Um defeito nos ligantes de tipo carboidrato que se unem às selectinas, a causa da **deficiência de adesão leucocitária do tipo II**, resulta em inflamação crônica como consequência de infecções recorrentes.

- As **plaquetas** ($3 \times 10^5/mm^3$; 2 a 4 μm de diâmetro) são fragmentos citoplasmáticos de megacariócitos, células estimuladas pela **trombopoetina**. Projeções citoplasmáticas, chamadas **proplaquetas**, entram na circulação sanguínea e fragmentam-se formando as plaquetas. A plaqueta tem uma região central, chamada **granulômero** (que contém grânulos alfa, lisossomos, mitocôndrias e grânulos com núcleo denso) e uma região periférica, chamada **hialômero** (com microtúbulos e microfilamentos, e um sistema canalicular aberto). A superfície da plaqueta exibe o **receptor Gp1b** e o **fator de von Willebrand** (duas moléculas envolvidas na coagulação do sangue). A deficiência dessas duas proteínas e de fatores da cascata da coagulação sanguínea causa **distúrbios hemorrágicos (receptor Gp1b–fator IX: síndrome de Bernard-Soulier; fator de von Willebrand–fator VIII: doença de von Willebrand).**

 Trombocitose é o aumento do número de plaquetas circulantes. **Trombocitopenia** é a redução do número de plaquetas (menos que $1,5 \times 10^5/mm^3$) que circulam no sangue. A **púrpura trombocitopênica autoimune** (PTI) é causada por anticorpos contra plaquetas ou megacariócitos ou por fármacos (penicilina, sulfonamidas e digoxina). A **púrpura trombocitopênica trombótica** (PTT) é determinada por alterações patológicas nas células endoteliais que produzem substâncias procoagulantes. Essa condição leva à agregação de plaquetas em vasos sanguíneos de pequeno calibre.

- **Coagulação sanguínea ou hemostasia**. Esse processo envolve a conversão de pró-enzimas (denominadas **fator X**) em enzimas ativas (denominadas **fator Xa**) por meio de proteólise. Caracteriza-se por uma **via extrínseca** (iniciada por uma lesão do lado de fora de um vaso sanguíneo) e uma **via intrínseca** (iniciada por uma lesão dentro de um vaso sanguíneo, geralmente na parede do vaso). As vias intrínseca e extrínseca convergem para uma **via comum** na qual o fibrinogênio é convertido em fibrina e plaquetas começam a aderir à malha de fibrina.

- A **hematopoese** é a formação de células sanguíneas na medula óssea (no adulto). A medula óssea é composta por dois compartimentos: (1) o **compartimento do estroma medular** (a fonte dos fatores de crescimento hematopoéticos; é constituído de células adiposas, fibroblastos, células do estroma, células endoteliais vasculares, macrófagos e vasos sanguíneos) e (2) o **compartimento das células hematopoéticas** (o parênquima; o local em que as linhagens eritroide, mieloide, linfoide e megacarioblástica se desenvolvem).

 Populações de células hematopoéticas. A medula óssea é composta de: (1) **células-tronco hematopoéticas**, que são capazes de se autorrenovar, (2) **células precursoras comprometidas** (para produzir linhagens celulares distintas) e (3) **células em maturação** (células em diferenciação derivadas das células precursoras comprometidas).

 A **célula-tronco hematopoética** dá origem à **célula-tronco mieloide** e à **célula-tronco linfoide**.

 A **célula-tronco mieloide** origina cinco unidades formadoras de colônias (UFCs): (1) UFC eritroide, (2) UFC de megacariócitos, (3) UFC de basófilos, (4) UFC de eosinófilos e (5) UFC de granulócitos-macrófagos. A UFC de granulócitos-macrófagos dá origem aos neutrófilos e aos monócitos.

 A proliferação e a maturação das UFCs são controladas pelos **fatores de crescimento hematopoéticos**

(denominados **citocinas hematopoéticas**) produzidos pelas células do compartimento do estroma medular e fora da medula óssea. Há três grupos principais de fatores de crescimento hematopoéticos: (1) **fatores estimuladores de colônias (CSFs)**, (2) **eritropoetina (EPO)** e (3) **citocinas** (principalmente **interleucinas**).

- **Linhagem eritroide**. Consiste na seguinte sequência: proeritroblasto, eritroblasto basófilo, eritroblasto policromatófilo, eritroblasto ortocromático, reticulócito e eritrócito. A EPO é o principal regulador; ela estimula a célula UFC eritroide, a célula derivada (chamada de progenitor maduro ou primitivo) e o proeritroblasto. A EPO é produzida pelas células intersticiais do córtex renal.
- **Leucopoese** é o desenvolvimento de células das linhagens **granulocíticas** (neutrófilo, basófilo e eosinófilo) e **agranulocíticas** (linfócito e monócito). A linhagem granulocítica consiste na seguinte sequência: mieloblasto, promielócito, mielócito, metamielócito, bastonete e forma madura.

 Uma característica dos granulócitos é o surgimento no citoplasma de **grânulos primários (azurófilos)** (promielócito e mielócito) e, em seguida, de **grânulos secundários ou específicos** (do mielócito em diante). Os grânulos primários coexistem com os grânulos secundários ou específicos.

 Agranulócitos. A **linhagem linfocítica** segue duas rotas: (1) as células B originam-se e amadurecem na medula óssea; (2) as células T originam-se na medula óssea e amadurecem no timo. O linfoblasto dá origem ao prolinfócito, que amadurece e transforma-se em linfócito. As células B e T são morfologicamente semelhantes, mas funcionalmente diferentes. A **linhagem monocítica** deriva da UFC de granulócitos-macrófagos. O monoblasto origina o promonócito; o estágio final é o monócito, que se diferencia no tecido conjuntivo em macrófago e no osso em osteoclasto.

 Os agranulócitos contêm grânulos primários (lisossomos).
- **CSFs e interleucinas**. O G-CSF estimula o desenvolvimento dos neutrófilos. O GM-CSF estimula a formação de neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e células dendríticas (presentes nos órgãos e tecidos linfoides). As interleucinas desempenham papel importante no desenvolvimento e na função da linhagem linfoide. As interleucinas atuam sinergicamente com os CSFs, o fator de células-tronco e o ligante do Flt3 para estimular o desenvolvimento das células-tronco hematopoéticas. Reveja detalhes adicionais na Figura 6-25.
- **Para a formação dos eritrócitos é necessária a presença de transferrina, metabólitos do ferro, ácido fólico e vitamina B_{12}, além da EPO.** O ferro, acoplado ao heme, está presente na hemoglobina e na mioglobina (tecido muscular).

 A transferrina é produzida no fígado pelos hepatócitos. Depois de formar um complexo com dois íons ferro, a transferrina recebe o nome de **ferrotransferrina**. A transferrina sem íons ferro é chamada **apotransferrina**. A **ferritina** é produzida pelos hepatócitos para armazenar ferro. A **apoferritina** é a ferritina com pouco ferro.

 Os pacientes com **hemocromatose idiopática** absorvem ferro em excesso e também depositam quantidade excessiva de ferro nos tecidos. A diminuição de ferro decorrente de fluxo menstrual excessivo ou de sangramento gastrointestinal leva à formação de eritrócitos de tamanho pequeno **(anemia microcítica)**.

 A vitamina B_{12} **(fator extrínseco)** liga-se ao **fator intrínseco** (produzido pelas células parietais do estômago). O complexo vitamina B_{12}–fator intrínseco liga-se a um sítio receptor específico no íleo (intestino delgado), é absorvido pelos enterócitos e liberado na corrente sanguínea, onde se liga à *trans*-cobalafilina III, uma proteína transportadora. A **anemia megaloblástica** surge quando há deficiência de folato e vitamina B_{12}.

7.

TECIDO MUSCULAR

O tecido muscular é um dos quatro tecidos básicos. Existem três tipos de tecido muscular: **esquelético**, **cardíaco** e **liso**. Os três tipos são compostos por células alongadas, denominadas **células musculares**, **miofibras** ou **fibras musculares**, especializadas para a contração. Nos três tipos de tecido muscular, a energia proveniente da hidrólise do trifosfato de adenosina (ATP) é transformada em energia mecânica.

TECIDO MUSCULAR ESQUELÉTICO

As células musculares ou fibras formam um longo sincício multinucleado, agrupado em feixes envoltos por bainhas de tecido conjuntivo que se estendem do local de origem até a sua inserção (Fig. 7-1). O **epimísio** é uma camada densa de tecido conjuntivo que envolve **todo o músculo**. O **perimísio** deriva do epimísio e envolve os feixes ou **fascículos** de células musculares. O **endomísio** é uma delicada camada de fibras reticulares e matriz extracelular que envolve **cada célula muscular**. Os vasos sanguíneos e nervos utilizam essas bainhas de tecido conjuntivo para alcançar o interior do músculo. Uma extensa rede de capilares, flexíveis para se ajustar às alterações de contração-relaxamento, reveste cada célula muscular esquelética.

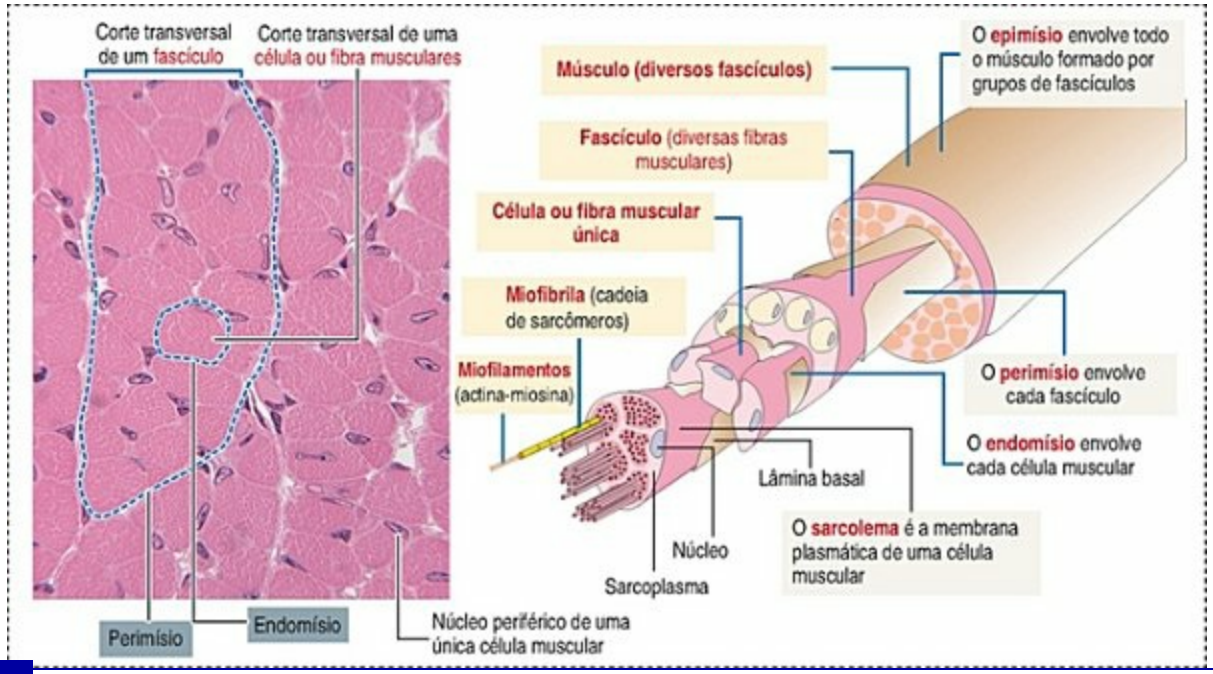


Figura 7-1 Organização geral do músculo esquelético

As bainhas de tecido conjuntivo se fundem, e os fascículos musculares irradiados se interdigitam no final de cada músculo com o tecido conjuntivo denso modelado do tendão para formar uma **junção miotendinosa**. O tendão fica ancorado em um osso através das fibras de Sharpey do periósteo.

Características da célula ou fibra muscular esquelética

As células do músculo esquelético são formadas no embrião por meio da fusão dos mioblastos que produzem um **miotubo** multinucleado pós-mitótico. O miotubo sofre maturação em célula muscular longa com diâmetro de 10 a 100 μm e comprimento superior a muitos centímetros.

A membrana plasmática (denominada **sarcolema**) de uma célula muscular é envolta por **lâmina basal** e **células satélites** (Fig. 7-2). Vamos discutir a importância das células satélites na regeneração do tecido muscular. O sarcolema projeta processos longos, na forma de dedos — denominados **túbulos transversos** ou **túbulos T** — para o interior do citoplasma da célula — o **sarcoplasma**. Os túbulos T fazem contato com canais ou sacos membranosos, o **retículo sarcoplasmático**, o qual contém altas concentrações de Ca^{2+}. O local de contato do túbulo T com a cisterna do retículo sarcoplasmático é denominado **tríade**, pois consiste em **dois sacos laterais do retículo sarcoplasmático e um túbulo T central**.

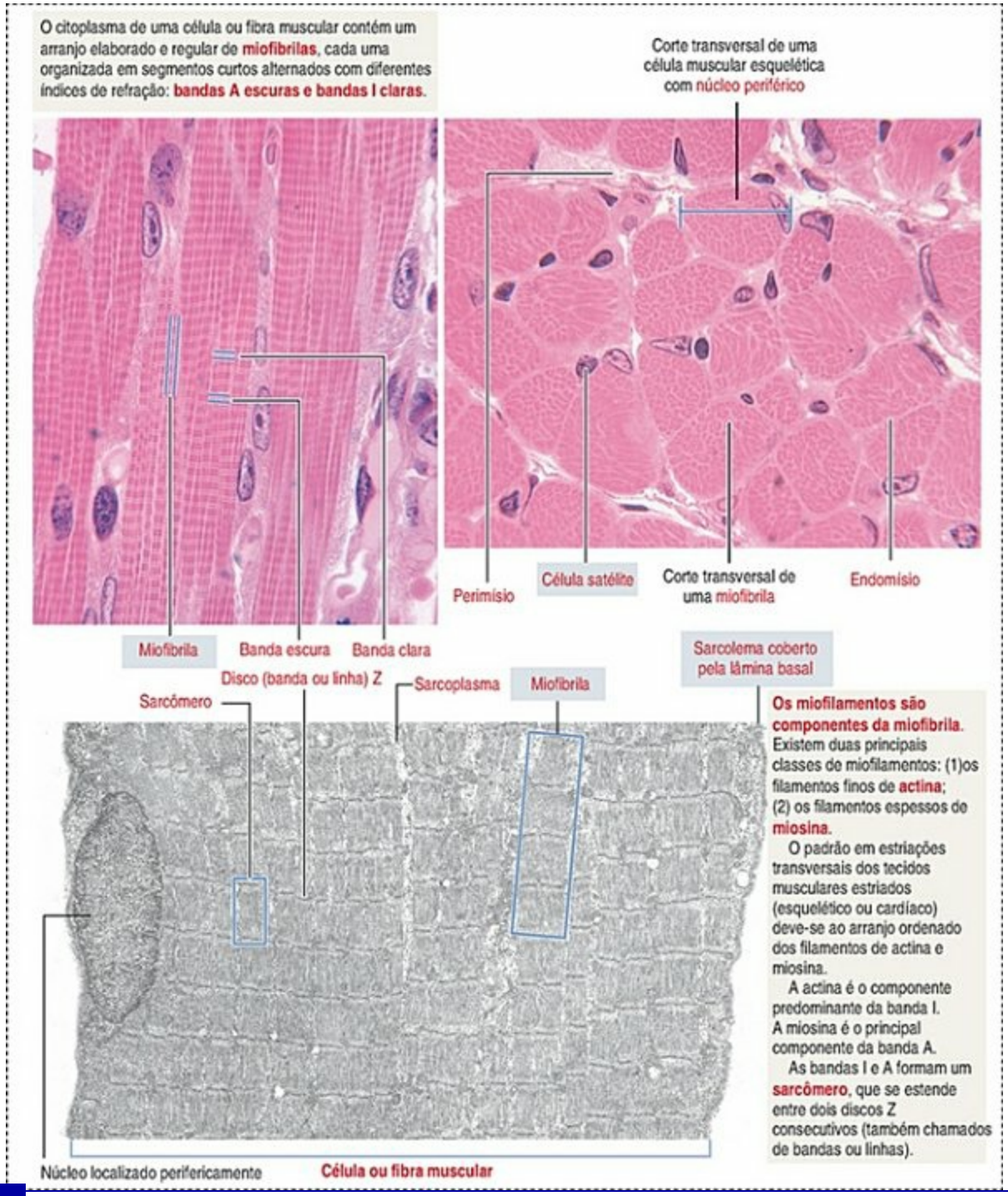


Figura 7-2 Músculo esquelético (estriado)

Os vários núcleos de uma fibra muscular estão localizados na **periferia** da célula, logo abaixo do sarcolema.

Aproximadamente 80% do sarcoplasma é ocupado pelas miofibrilas circundadas por **mitocôndrias** (denominadas **sarcossomas**). As miofibrilas são compostas por dois filamentos principais formados por proteínas contráteis: os **filamentos finos,** contendo **actina**, e os **filamentos espessos,** compostos por **miosina** (Fig. 7-2).

Conforme o tipo de músculo, as mitocôndrias podem ser encontradas paralelamente ao longo do eixo das miofibrilas ou podem estar localizadas em torno da zona dos filamentos espessos. Os filamentos finos se inserem em cada lado do disco Z (também chamado **banda** ou **linha Z**) e se estendem do **disco Z** para o interior da **banda A**, onde

se alternam com os filamentos espessos.

Miofibrila: uma repetição das unidades de sarcômero

O **sarcômero** é a unidade contrátil básica de um músculo estriado (Fig. 7-3). As repetições de sarcômeros são representadas pelas **miofibrilas** no sarcoplasma das células musculares cardíacas e esqueléticas.

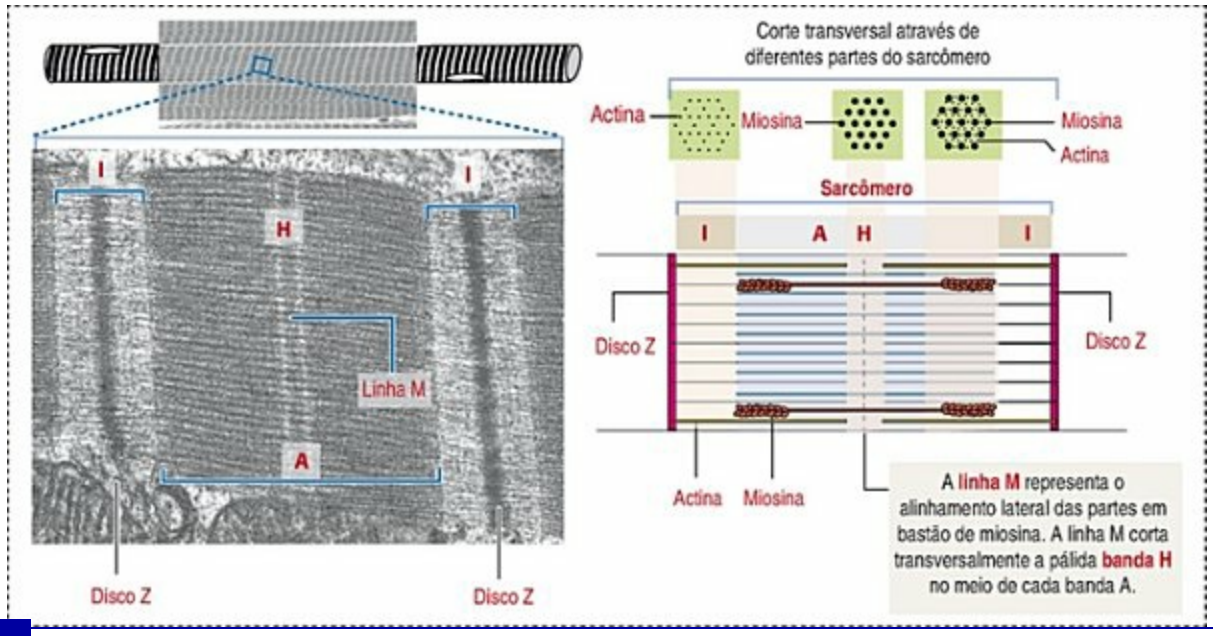


Figura 7-3 Sarcômero

O arranjo de miofilamentos espessos (miosina) e finos (actina) do sarcômero é amplamente responsável pelo padrão em bandas observado na microscopia de luz e eletrônica (Figs. 7-2 e 7-3). A actina e a miosina interagem, gerando uma força de contração. O disco Z forma um **suporte transversal para o sarcômero** para garantir a transmissão eficiente da força gerada.

Os miofilamentos finos medem 7 nm de largura e 1 μm de comprimento, formando a **banda I**. Os filamentos espessos medem 15 nm de largura e 1,5 μm de comprimento, e são encontrados na **banda A**.

A banda A é dividida ao meio por uma região clara, denominada **banda H** (Figs. 7-3 e 7-4), cujo principal componente é uma enzima chamada **creatina quinase**, que catalisa a formação de ATP a partir do fosfato de creatina e do difosfato de adenosina (ADP). Vamos discutir como o fosfato de creatina mantém estáveis os níveis de ATP durante a contração muscular prolongada.

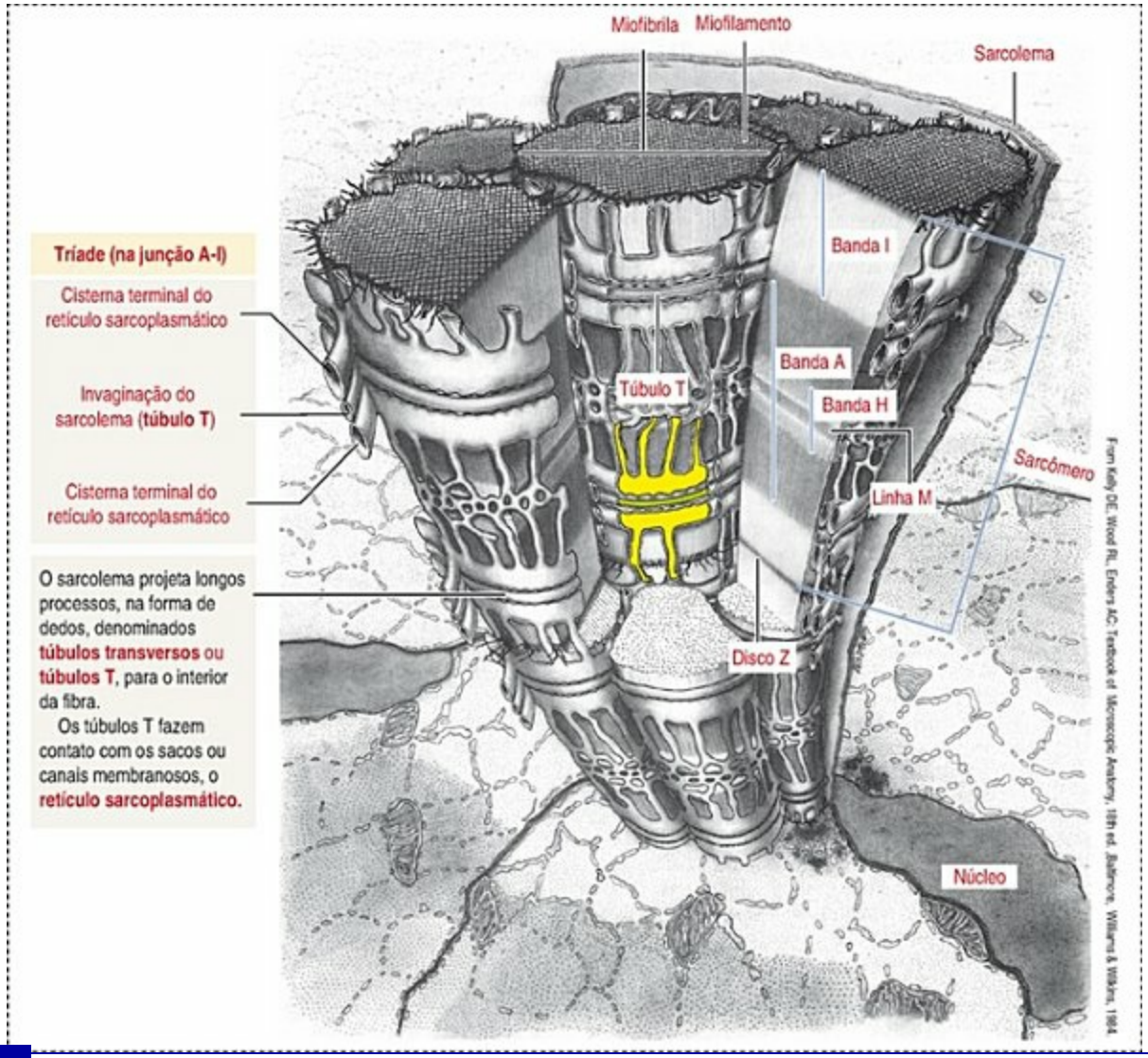


Figura 7-4 Célula muscular esquelética

Correndo ao longo da linha média da banda H, encontra-se a **linha M**. As estriações da linha M correspondem a uma série de pontes e filamentos que ligam a zona descoberta dos filamentos espessos. Os filamentos finos se inserem em cada lado do **disco Z**, cujos componentes incluem a **α-actinina**.

Componentes dos filamentos finos e espessos do sarcômero

A **actina F**, o filamento fino do sarcômero, tem duas cadeias torcidas, compostas por monômeros globulares (**actina G**; ver Citoesqueleto no Cap. 1, Epitélio). Os monômeros de actina G ligam-se na forma cabeça-cauda, conferindo polaridade ao filamento, com extremidades farpadas (positivas) e pontiagudas (negativas). A extremidade farpada dos filamentos de actina se insere no disco Z.

A **tropomiosina** consiste em dois polipeptídios em α hélice praticamente idênticos, torcidos em torno um do outro. A tropomiosina corre no interior do sulco formado pelas fitas de actina F. Cada molécula de tropomiosina se estende ao longo de **sete monômeros de actina** e se liga ao **complexo da troponina** (Fig. 7-5).

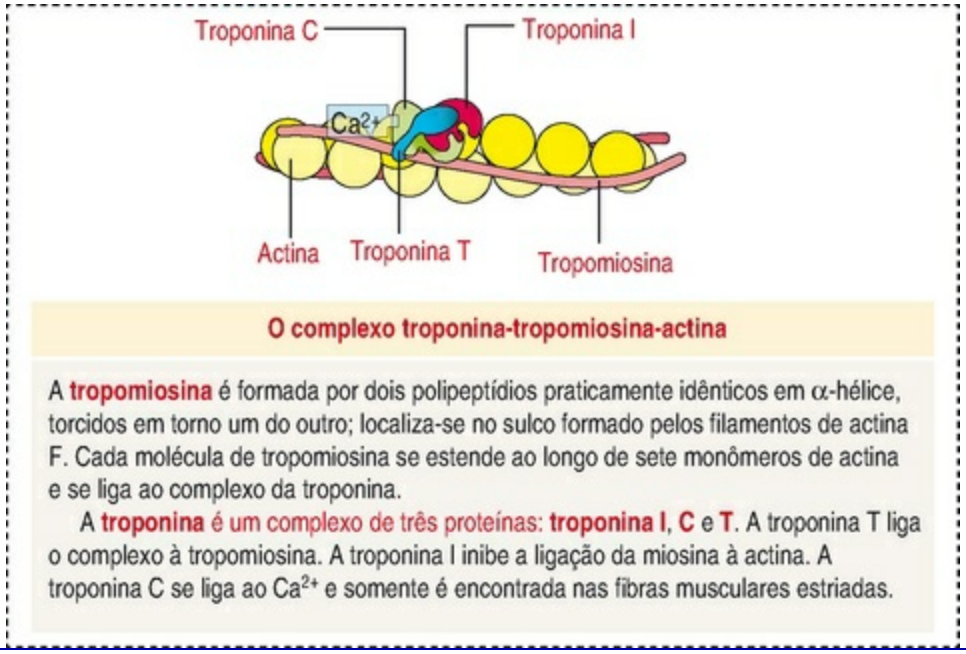


Figura 7-5 Troponina e tropomiosina

A **troponina** é um complexo de três proteínas: **troponinas I**, **C** e **T**. A **troponina T** liga o complexo à tropomiosina. A **troponina I** inibe a ligação da miosina à actina. A **troponina C** se liga ao Ca^{2+} e somente é encontrada nos músculos estriados.

A **miosina II**, o principal componente do filamento espesso, apresenta atividade de adenosina trifosfatase (ATPase) (hidrolisa ATP) e se liga à actina F — o principal componente do filamento fino — de maneira reversível.

A miosina II é formada por duas **cadeias pesadas** idênticas e dois pares de **cadeias leves** (Fig. 7-6; ver Citoesqueleto no Cap. 1, Epitélio). Em uma extremidade, cada cadeia pesada forma uma cabeça globular. As duas cadeias leves diferentes são ligadas a cada cabeça: a **cadeia leve essencial** e a **cadeia leve reguladora**. A cabeça globular possui três regiões distintas: (1) uma região de ligação à actina; (2) uma região de ligação ao ATP; (3) uma região de ligação à cadeia leve. A miosina II, assim como as outras moléculas motoras, quinesina e dineína, usa a energia química do ATP para direcionar as alterações conformacionais que geram a força motora. Convém lembrar que as quinesinas e dineínas se movem ao longo dos microtúbulos. As miosinas se movem ao longo dos filamentos de actina para direcionar a contração muscular.

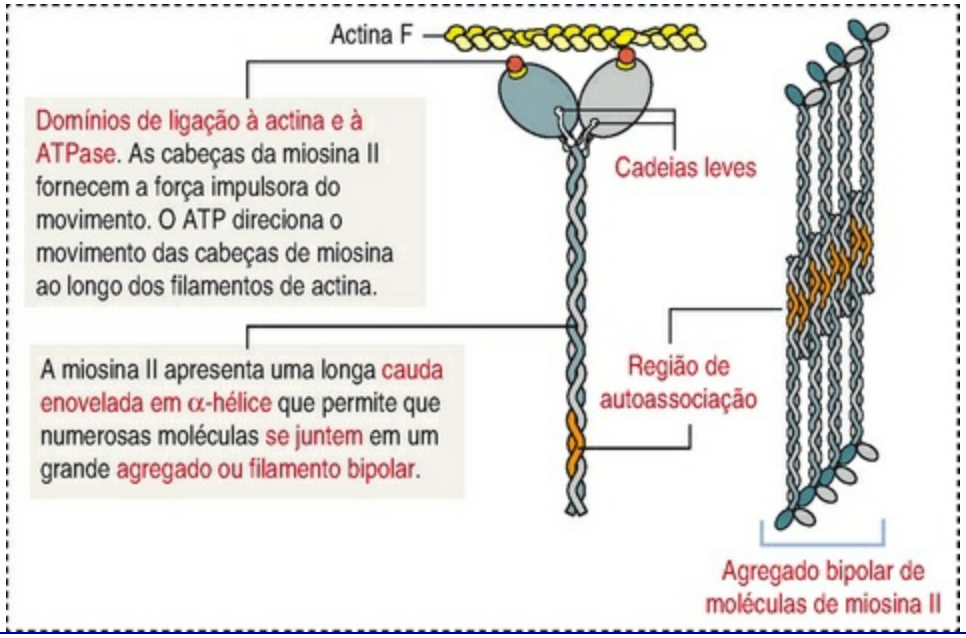


Figura 7-6 Miosina II

A **nebulina** (Fig. 7-7) está associada aos filamentos finos (actina); está inserida nos discos Z e atua como molde para determinar o comprimento dos filamentos de actina.

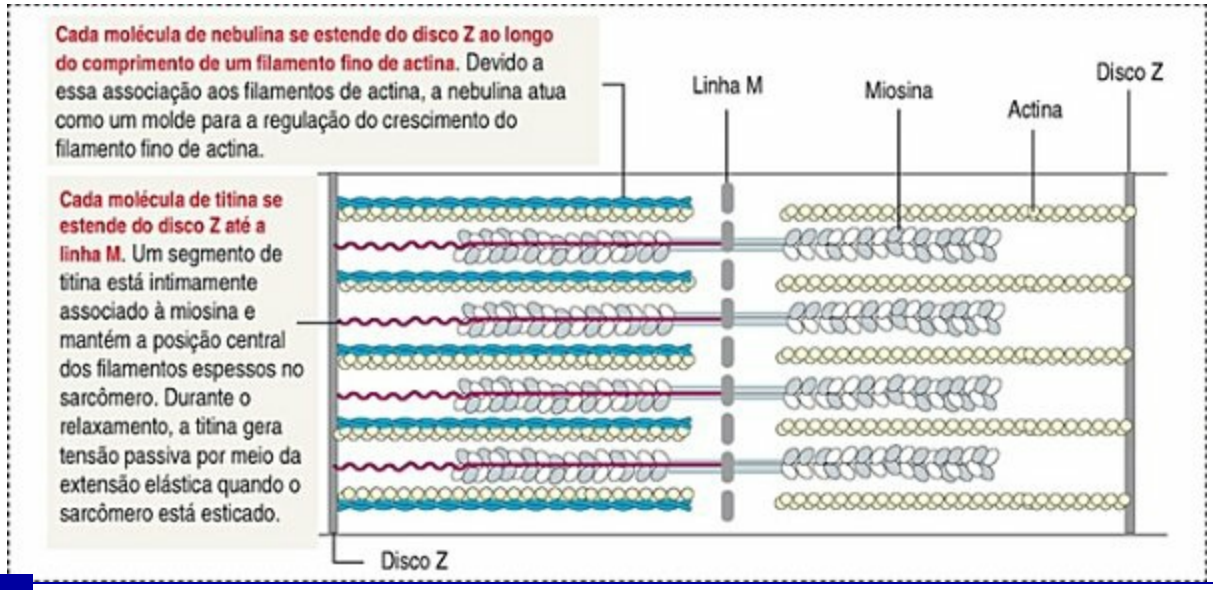


Figura 7-7 Sarcômero: nebulina e titina

A **titina** (Fig. 7-7) é uma proteína muito grande com massa molecular na ordem de milhões. Cada molécula se associa aos miofilamentos espessos (miosina) e se insere nos discos Z, estendendo-se até a zona descoberta dos filamentos de miosina, próxima à linha M. A titina controla a montagem do miofilamento de miosina atuando como molde. A titina desempenha um papel na elasticidade do sarcômero ao formar uma conexão do tipo mola entre a extremidade do miofilamento espesso e o disco Z.

Os **discos Z** correspondem ao local de inserção dos filamentos de actina do sarcômero. Um componente do disco Z, a **α-actinina**, ancora a extremidade farpada dos filamentos de actina ao disco Z.

A **desmina** é uma proteína de 55 kDa que forma filamentos intermediários (10 nm), os quais cercam os discos Z das miofibrilas e estão ligados ao disco Z, bem como uns aos outros, por filamentos de **plectina** (Fig. 7-8). Os filamentos de desmina se estendem do disco Z de uma miofibrila até a miofibrila adjacente, formando uma rede de sustentação; também se estendem do sarcolema até o envoltório nuclear.

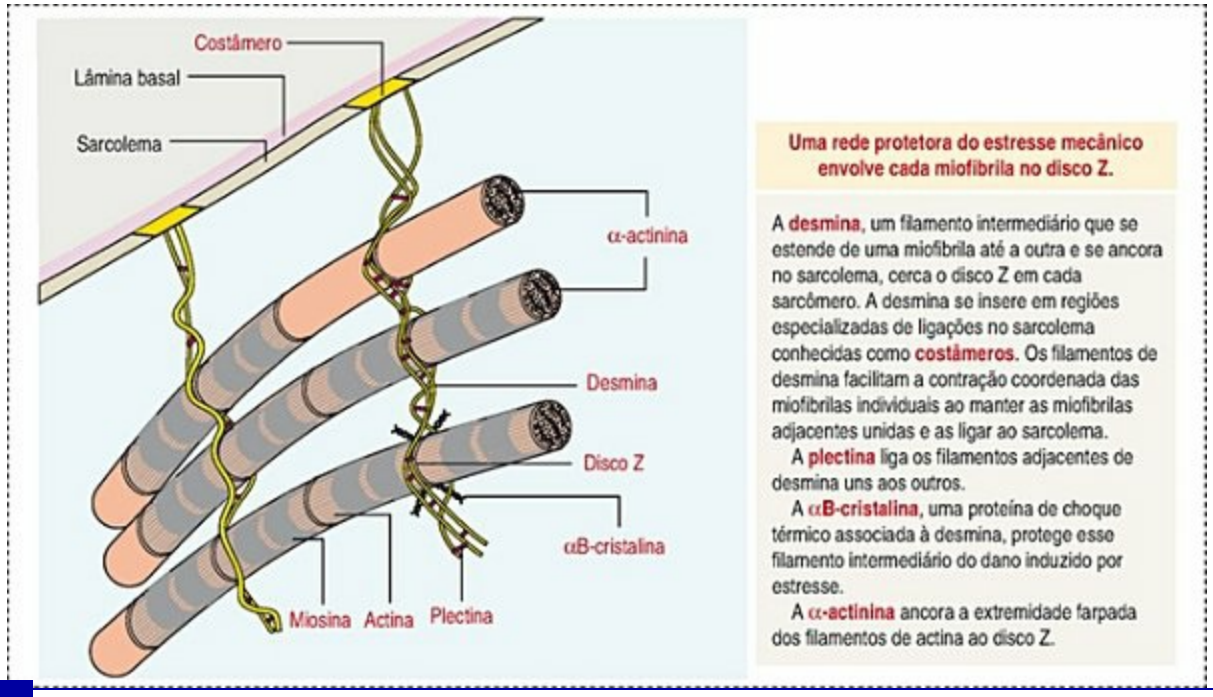


Figura 7-8 Rede de citoesqueleto protetora de uma célula muscular esquelética

A desmina insere-se em placas especializadas, associadas ao sarcolema, denominadas **costâmeros**. Os costâmeros, atuando em conjunto com o complexo proteico associado à distrofina, traduzem a força contrátil do disco Z até a lâmina basal, mantendo a integridade estrutural do sarcolema e estabilizando a posição das miofibrilas no sarcoplasma.

A proteína do choque térmico **αB-cristalina**, protege os filamentos de desmina do dano induzido por estresse. A desmina, a plectina e a αB-cristalina formam uma rede protetora contra o estresse mecânico ao nível do disco Z. Mutações nessas três proteínas levam à destruição das miofibrilas após estresse mecânico repetitivo.

Mecanismo de contração muscular

Durante a contração muscular, o músculo encurta em aproximadamente um terço o seu comprimento original. Os aspectos relevantes do encurtamento do músculo encontram-se resumidos na Figura 7-9 como a seguir:

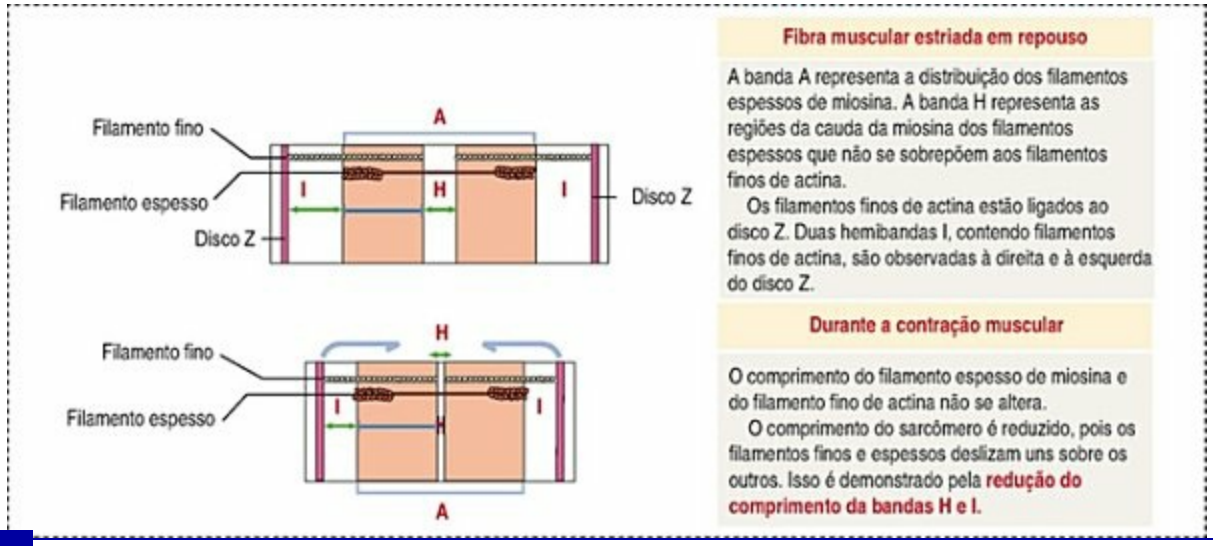


Figura 7-9 Sarcômero: contração e relaxamento musculares

1. O **comprimento** dos filamentos finos e espessos **não se altera** durante a contração muscular (o comprimento da banda A e a distância entre o disco Z e a banda H adjacente são constantes).
2. O **comprimento do sarcômero diminui** devido ao fato de os filamentos finos e espessos deslizarem uns sobre os outros (o tamanho das bandas H e I diminui).
3. A força de contração é gerada pelo processo que move um tipo de filamento em relação aos filamentos adjacentes de outro tipo.

Fosfato de creatina: uma fonte de reserva de energia

O **fosfato de creatina** é um mecanismo de suporte para a manutenção de níveis estáveis de ATP durante a contração muscular. Consequentemente, a concentração de ATP livre no músculo durante contração prolongada não se altera muito.

A Figura 7-10 fornece um resumo do mecanismo de regeneração do fosfato de creatina, que ocorre na mitocôndria e se difunde para as miofibrilas, onde reabastece o ATP durante a contração muscular.

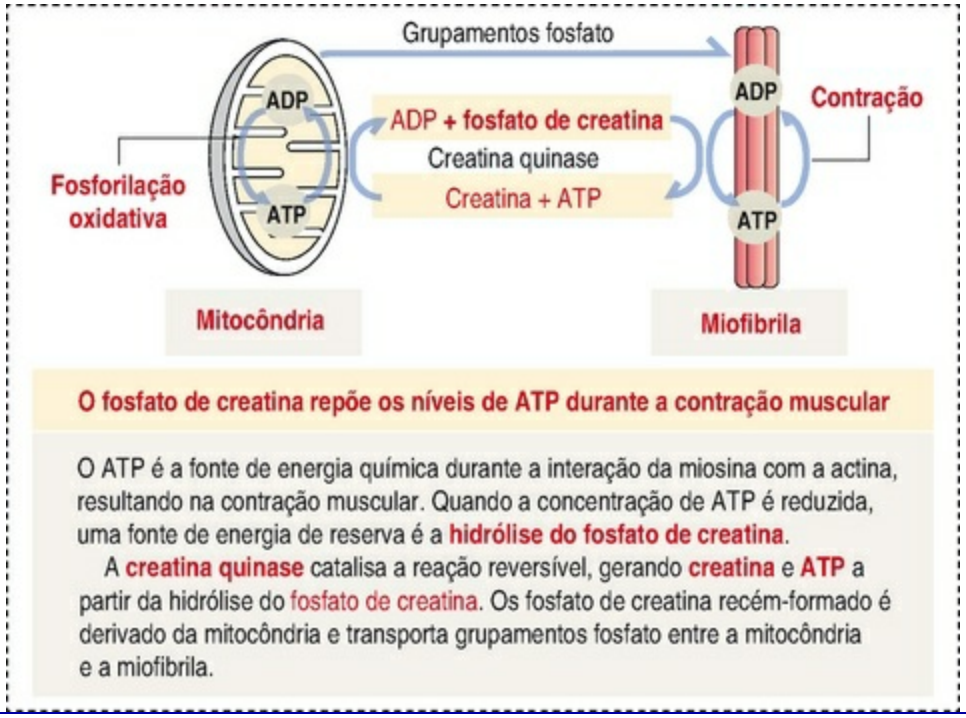


Figura 7-10 Ciclo da creatina durante a contração muscular

Um sinal de despolarização se propaga para dentro da fibra muscular através dos túbulos T

Discutimos anteriormente que a **tríade** consiste em um túbulo T transversal, ladeado por sacos do retículo sarcoplasmático, e que o sarcoplasma em uma célula muscular esquelética está cheio de miofibrilas (cada uma consistindo em uma repetição linear de sarcômeros) com abundância de mitocôndrias entre elas. Como o impulso nervoso chega até as miofibrilas localizadas no interior de uma célula muscular e emite os sinais para a contração?

Um sinal de excitação-contração é gerado pela **acetilcolina**, um transmissor químico liberado por terminações nervosas em resposta a um **potencial de ação**. A acetilcolina se difunde por um espaço estreito, denominado **junção neuromuscular**, entre a fibra muscular e a terminação nervosa (Fig. 7-11). O potencial de ação se propaga desde o sarcolema até os túbulos T, os quais transportam o sinal de excitação para o interior da célula muscular. Lembre-se de que os **túbulos T** formam anéis em torno de cada sarcômero de cada miofibrila **na junção entre as bandas A-I**.

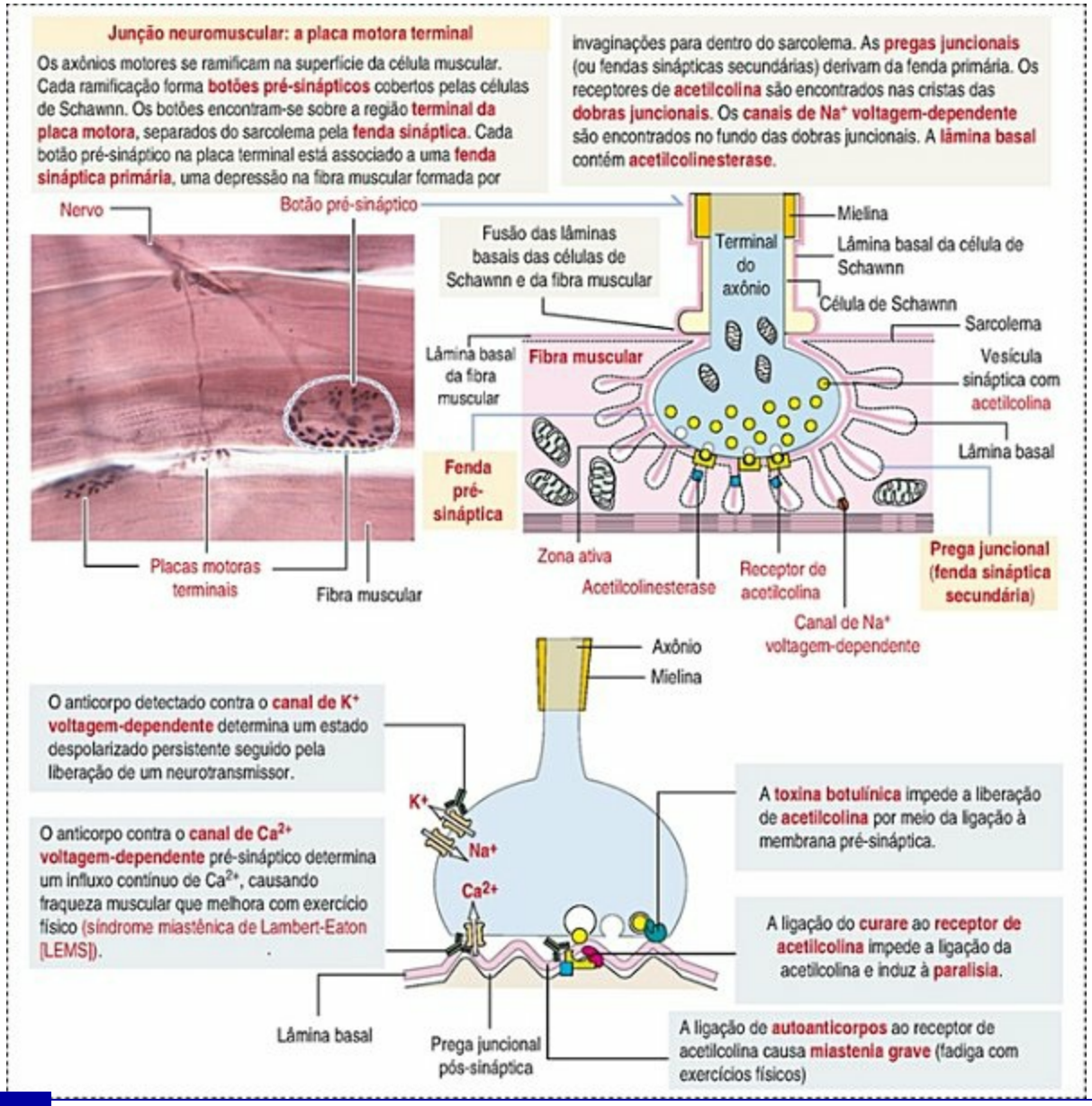


Figura 7-11 Junção neuromuscular

Posteriormente, discutiremos que os canais do retículo sarcoplasmático, que acompanham os túbulos T, contêm íons cálcio que são liberados no citosol para ativar a contração muscular quando o potencial de ação alcança os túbulos T. Essa sequência de excitação-contração ocorre em aproximadamente 15 milissegundos.

Quadro 7-A Tipos funcionais de fibra muscular

- Um único potencial de ação através de uma unidade motora determina uma **contração muscular**. A maioria das fibras do tecido muscular esquelético é do tipo contrátil capaz de realizar a manutenção postural ou rápida explosão em atividade intensa.
- A maioria dos músculos esqueléticos em humanos é formada por uma combinação de diferentes tipos de fibras musculares difíceis de identificar nas preparações histológicas de rotina.
- Três principais categorias são distinguíveis. As **fibras musculares do tipo I** são de contração lenta e resistentes à fadiga (fibras vermelhas; ricas em mioglobulina e suprimento sanguíneo). As **fibras musculares do tipo IIA** são de

contração rápida e moderadamente resistentes à fadiga (fibras brancas). As **fibras musculares do tipo IIB** são de contração rápida, porém não se mostram resistentes à fadiga.

- As fibras musculares dos tipos I, IIA e IIB contêm isoformas da cadeia pesada da miosina que diferem na taxa da atividade de ATPase. A histoquímica da ATPase permite a identificação de diferentes tipos de fibra muscular.

JUNÇÃO NEUROMUSCULAR: PLACA MOTORA

A junção neuromuscular é uma estrutura especializada formada por fibras nervosas motoras associadas com as fibras musculares-alvo e visível ao microscópio de luz.

Uma vez dentro do músculo esquelético, o nervo motor se ramifica. Cada ramificação forma dilatações denominadas **botões pré-sinápticos** cobertos pelas **células de Schawnn**. Cada ramificação nervosa **inerva uma única fibra muscular**. O axônio "provedor" e todas as fibras musculares que ele inerva formam uma **unidade motora**. Os músculos que necessitam de controle fino apresentam poucas fibras musculares por unidade motora. Os músculos muito grandes contêm centenas de fibras musculares por unidade motora.

Quando os axônios mielinizados alcançam o perimísio, eles perdem a sua bainha de mielina, porém os botões pré-sinápticos continuam cobertos por prolongamentos da célula de Schawnn. Um botão pré-sináptico contém mitocôndrias e vesículas revestidas por membrana preenchidas com o neurotransmissor **acetilcolina**. O neurotransmissor é liberado em áreas densas no lado citoplasmático da membrana do axônio, denominadas **zonas ativas**.

Os botões sinápticos ocupam uma depressão na fibra muscular, chamada **fenda sináptica primária**. Nessa região, o sarcolema sofre invaginações formando **pregas juncionais** profundas (**fendas sinápticas secundárias**). Os **receptores de acetilcolina** estão localizados nas cristas dessas pregas, e os **canais de Na^+ voltagem-dependente** encontram-se no fundo delas (Fig. 7-11).

A lâmina basal que envolve a fibra muscular se estende até a fenda sináptica. A lâmina basal contém **acetilcolinesterase**, que inativa a acetilcolina liberada pelos botões pré-sinápticos em acetato e colina. A lâmina basal que cobre as células de Schawnn se torna contínua com a lâmina basal da fibra muscular.

Significado clínico: distúrbios da transmissão neuromuscular

A transmissão sináptica na junção neuromuscular pode ser afetada pelo **curare** e pela **toxina botulínica** (Fig. 7-11).

O **curare** se liga ao receptor de acetilcolina, impedindo a ligação desta. Os derivados do curare são utilizados em procedimentos cirúrgicos nos quais é necessária a paralisia muscular.

A **toxina botulínica**, uma exotoxina da bactéria *Clostridium botulinum*, impede a liberação de acetilcolina na terminação pré-sináptica. A paralisia muscular e a disfunção do sistema nervoso autônomo ocorrem em casos de envenenamento alimentar causado pela toxina botulínica.

A **miastenia grave** é uma doença autoimune na qual são produzidos anticorpos contra os receptores de acetilcolina (Fig. 7-12). Os autoanticorpos se ligam ao receptor, impedindo a ligação da acetilcolina, que bloqueia a interação normal entre nervo-músculo, resultando em fraqueza muscular progressiva.

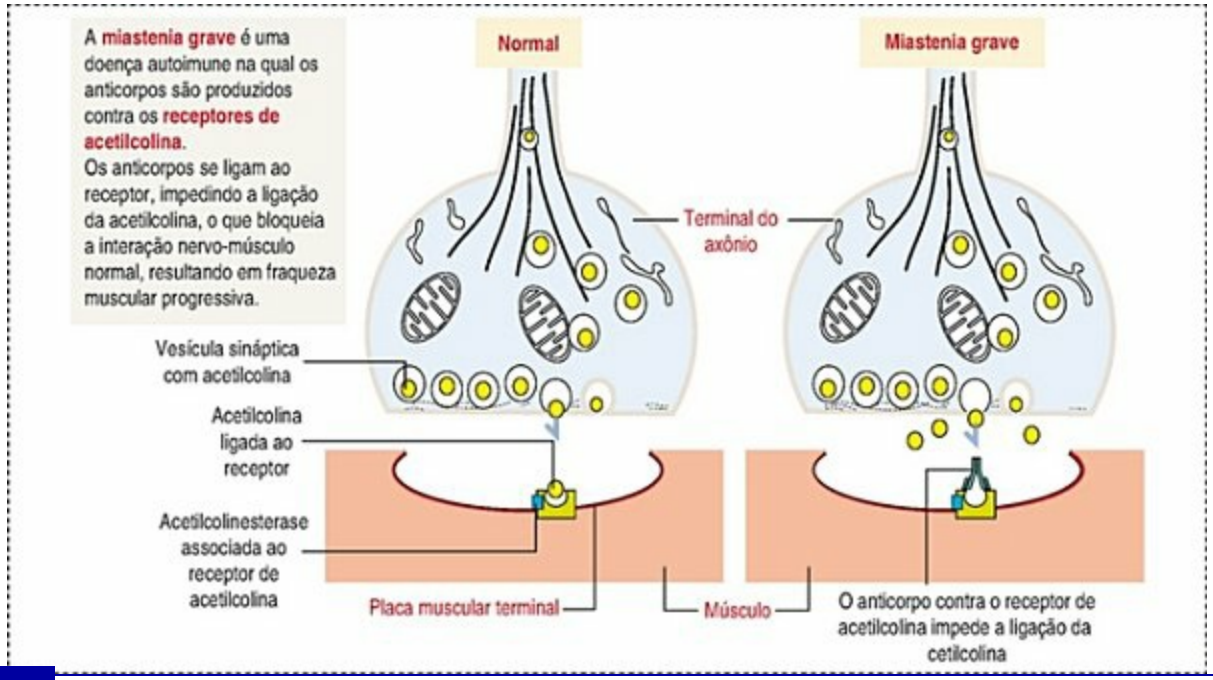


Figura 7-12 Miastenia grave

O cálcio controla a contração muscular

Na ausência de Ca^{2+}, o músculo encontra-se relaxado, e o complexo troponina-tropomiosina bloqueia o sítio de ligação da miosina no filamento de actina.

Quando chega um sinal para despolarização, o Ca^{2+} sai das cisternas terminais do retículo sarcoplasmático com a ajuda dos **canais de Ca^{2+} sensíveis à rianodina** (Fig. 7-13). No sarcômero, o Ca^{2+} se liga à troponina C, causando alteração na configuração do complexo troponina-tropomiosina. Como resultado, o sítio de ligação da miosina no filamento de actina fica exposto. As cabeças de miosina se ligam ao filamento de actina e ocorre a hidrólise do ATP. Observamos anteriormente que níveis estáveis de ATP dependem do suprimento de fosfato de creatina da mitocôndria e da disponibilidade da creatina quinase (Fig. 7-10).

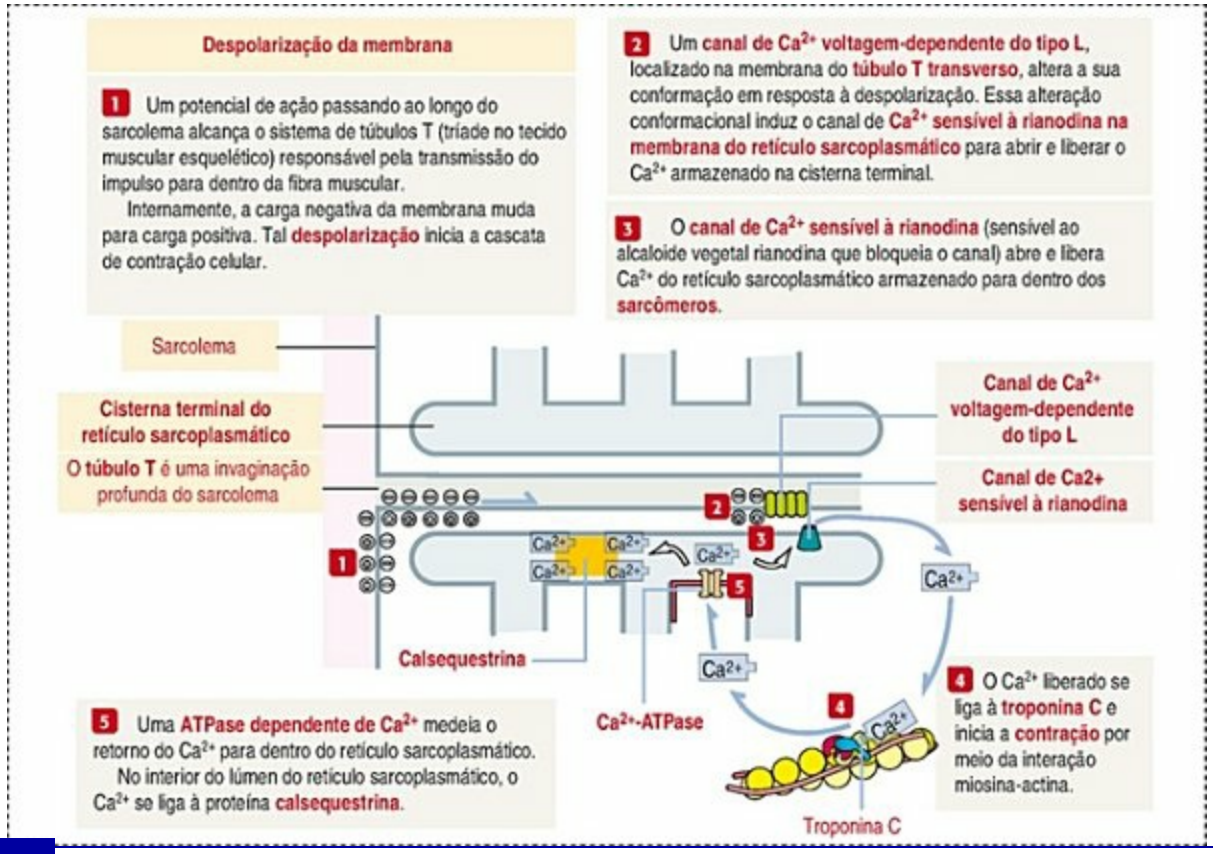


Figura 7-13 Contração muscular

A **creatina quinase** é uma enzima encontrada em forma solúvel no **sarcoplasma**, sendo também um componente da **região da linha M** da banda H. A creatina quinase catalisa a transferência do fosfato a partir do fosfato de creatina para o ADP.

A energia da hidrólise do ATP produz alteração da posição da cabeça de miosina, e os filamentos finos são puxados e deslizam sobre os filamentos espessos. A contração resulta na completa sobreposição das bandas A e I (Fig. 7-9). A contração continua até que o Ca^{2+} seja removido.

Em resumo, o retículo sarcoplasmático, uma rede de retículo endoplasmático liso que envolve cada miofibrila (Fig. 7-4), armazena Ca^{2+}. Em resposta a sinais de despolarização, o retículo sarcoplasmático libera Ca^{2+}. Quando a despolarização da membrana termina, o Ca^{2+} é bombeado de volta para o retículo sarcoplasmático com a ajuda da **ATPase dependente de Ca^{2+}** e se liga à proteína **calsequestrina** (Fig. 7-13). A contração não pode mais ocorrer.

Significado clínico: distrofias musculares

As **distrofias musculares** são um grupo de doenças musculares congênitas, caracterizadas por fraqueza muscular, atrofia, elevação dos níveis séricos de enzimas musculares e alterações destrutivas do tecido muscular (Fig. 7-14).

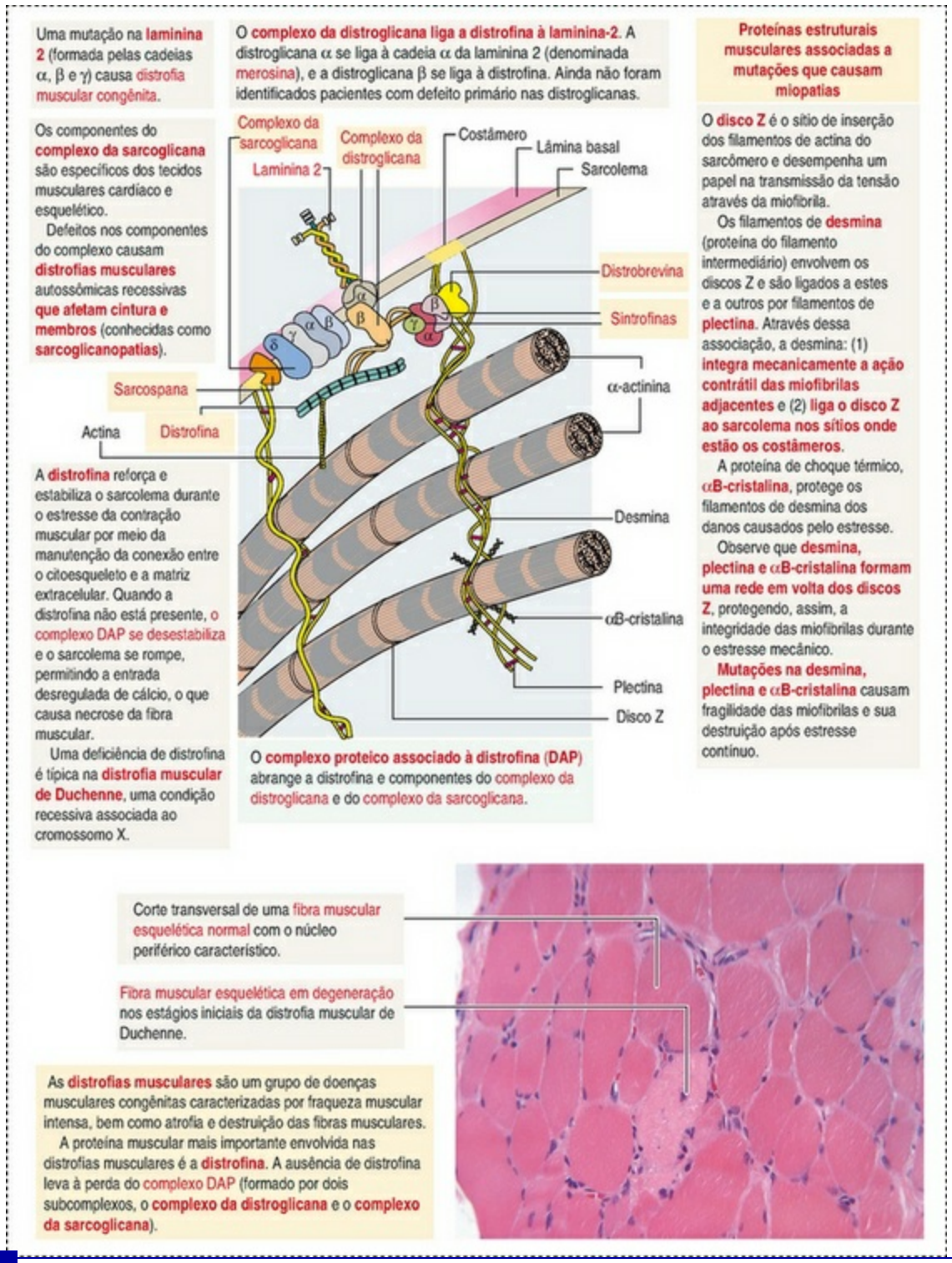


Figura 7-14 Distrofias musculares

As distrofias musculares são causadas pela deficiência no **complexo de proteínas associado à distrofina** (**DAP**). O complexo DAP é formado pela **distrofina** e dois subcomplexos: o **complexo da distroglicana** (subunidades α e β) e o **complexo da sarcoglicana** (subunidades α, β, γ, δ, ε e ζ; para simplificar, somente quatro subunidades são ilustradas na Figura 7-14). Outras proteínas consistem nas **sintrofinas** (subunidades α, β1, β2, γ1 e γ2), **distrobrevina** e **sarcospana**. A distrofina, as sintrofinas e a distrobrevina estão localizadas no sarcoplasma; distroglicanas, sarcoglicanas e sarcospana são glicoproteínas transmembrana. Não foram identificados pacientes com defeito primário nas distroglicanas e sintrofinas.

A proteína muscular mais importante, envolvida nas distrofias musculares, é a **distrofina**, uma proteína do citoesqueleto de 427 kDa, associada à actina F, distroglicanas e sintrofinas (Fig. 7-14). A ausência de distrofina determina a perda dos componentes do complexo DAP. **A função da distrofina é reforçar e estabilizar o sarcolema durante o estresse da contração muscular** mediante a manutenção da ligação mecânica entre o citoesqueleto e a matriz extracelular. Deficiências de distrofina são características na **distrofia muscular de Duchenne** (**DMD**). A maioria dos pacientes morre muito jovem (no final da adolescência, próximo aos 20 anos) devido ao envolvimento do diafragma e outros músculos respiratórios.

A DMD é um distúrbio recessivo associado ao cromossomo X, causado por mutação no gene da distrofina. Tal distúrbio é detectado nos meninos logo após começarem a andar. São observados fraqueza e desgaste muscular progressivo, episódios súbitos de vômitos (causados pelo atraso no esvaziamento gástrico) e dor abdominal. Um achado laboratorial típico é **o aumento dos níveis séricos de creatina quinase.**

As biópsias musculares revelam destruição muscular, **ausência de distrofina** e **redução substancial das sarcoglicanas**, além de outros componentes do complexo DAP, detectados por imuno-histoquímica.

Os indivíduos do **sexo feminino portadores heterozigotos** podem ser assintomáticos ou apresentar fraqueza muscular leve, cãibras e níveis séricos elevados de **creatina quinase**. Mulheres com essa mutação podem dar à luz a meninos afetados ou meninas portadoras.

As **sarcoglicanopatias** nas distrofias musculares que afetam membros inferiores e cintura apresentam mutações dos genes das sarcoglicana α, β, γ e δ que levam a montagem defeituosa das sarcoglicanas, interrompendo, portanto, sua interação com outras proteínas do complexo distroglicana e a associação do sarcolema com a matriz extracelular.

Significado clínico: células satélites e regeneração muscular

O desenvolvimento muscular envolve o alinhamento em cadeia e a fusão dos precursores comprometidos das células musculares, os **mioblastos**, para formar **miotubos** multinucleados.

Dois importantes eventos ocorrem durante o comprometimento do precursor da célula muscular com a miogênese: (1) a interrupção da proliferação da célula precursora — determinada pela expressão positivamente regulada dos **fatores miogênicos reguladores** (**MRFs**), **Myf5** e **MyoD**, e a regulação negativa de **Pax7**, um fator de transcrição, e (2) a diferenciação final do precursor da célula muscular — desencadeada pela **miogenina** e **MRF4**.

As **células satélites** são uma população de células-tronco distintas dos mioblastos.

Elas se ligam à superfície dos miotubos antes que uma **lâmina basal** envolva a célula satélite e o miotubo (Fig. 7-15). As células satélites apresentam importância considerável na manutenção, reparo e regeneração muscular nos adultos. A função das células satélites é regulada pelo seu **nicho**, **um local específico onde as células-tronco residem por um período indefinido e produzem uma progênie celular enquanto se autorrenovam.** A base para a regulação da população de células satélites é a relação dentro desse nicho. As células satélites expressam a **α1β1 integrina**, que liga a actina F à lâmina basal, e a **M caderina**, uma molécula de adesão dependente de cálcio que liga a célula satélite ao sarcolema da fibra muscular adjacente. Os capilares se localizam próximo às células satélites.

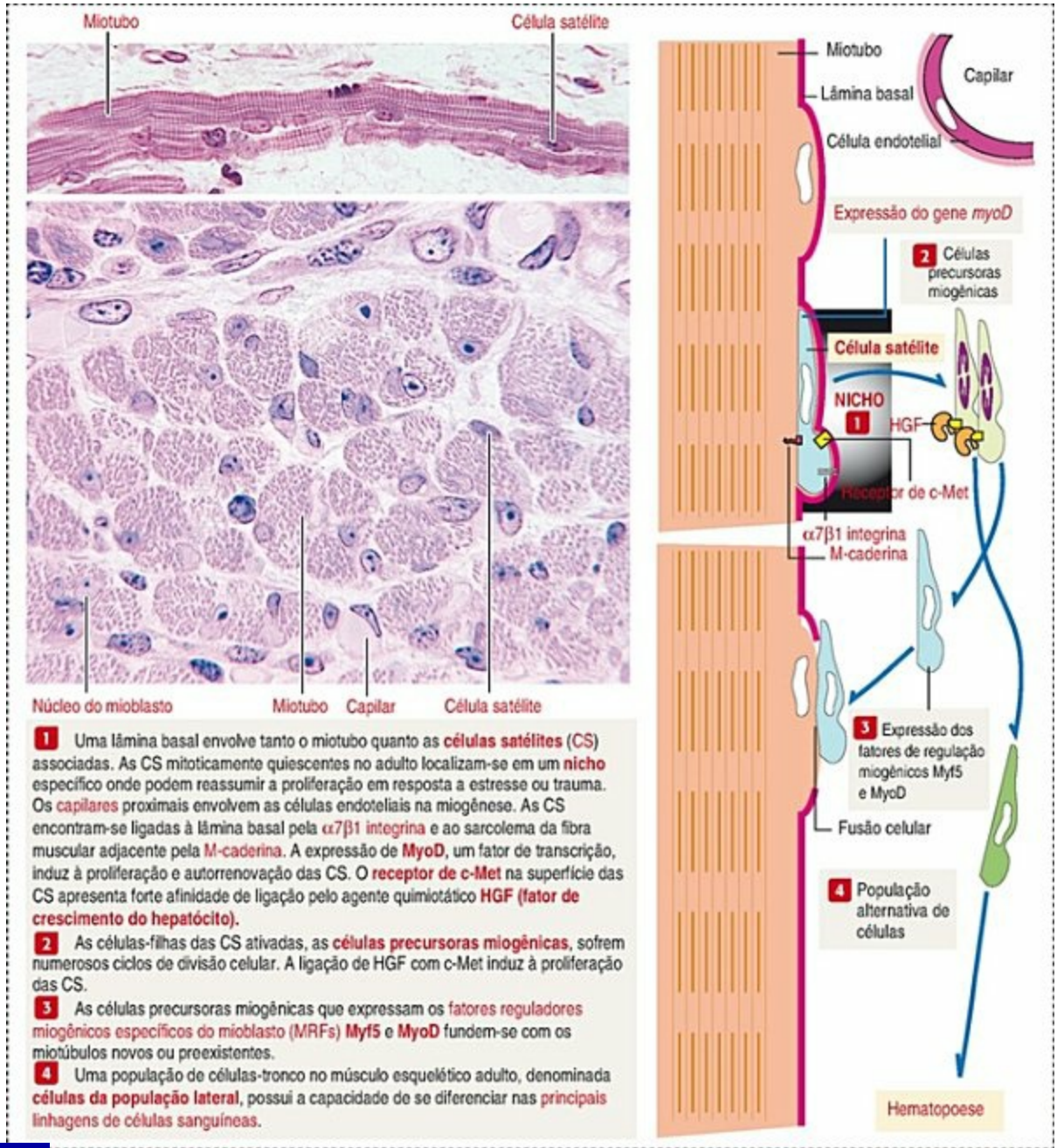


Figura 7-15 Células satélites e regeneração muscular

Mitoticamente **quiescentes** nos adultos, as células satélites podem reassumir

autorrenovação e **proliferação** em resposta a estresse ou traumatismo. A expressão de **MyoD** induz à proliferação das células satélites. Os descendentes da célula satélite ativada — denominados **células precursoras miogênicas** — sofrem múltiplos ciclos de divisão celular antes que possam se fundir com miofibras novas ou preexistentes.

As células satélites quiescentes expressam um receptor na sua superfície codificado pelo proto-oncogene **c-Met**, cujo receptor apresenta forte afinidade de ligação pelo agente quimiotático **HGF** (fator de crescimento dos hepatócitos) ligado às proteoglicanas da lâmina basal. O complexo HGF-c Met regula positivamente uma cascata de sinalização, levando à proliferação das células satélites e expressão de Myf5 ou MyoD.

Além de as células satélites serem progenitoras das células miogênicas no músculo esquelético adulto, uma população de células-tronco no músculo esquelético adulto — denominada **população lateral de células** — possui a capacidade de se diferenciar em todas as principais linhagens de células sanguíneas, assim como em células satélites miogênicas. Essa população de células está presente na medula óssea e pode originar células miogênicas que podem participar da regeneração muscular.

A natureza pluripotente das células satélites e da população lateral aumenta a possibilidade de terapias com células-tronco para várias doenças degenerativas musculares, inclusive a distrofia muscular.

FUSO NEUROMUSCULAR

O sistema nervoso central monitora continuamente o posicionamento dos membros e o estado de contração de diferentes músculos. Os músculos apresentam um sensor especializado, encapsulado, denominado **fuso neuromuscular**, contendo componentes sensitivos e motores (Fig. 7-16).

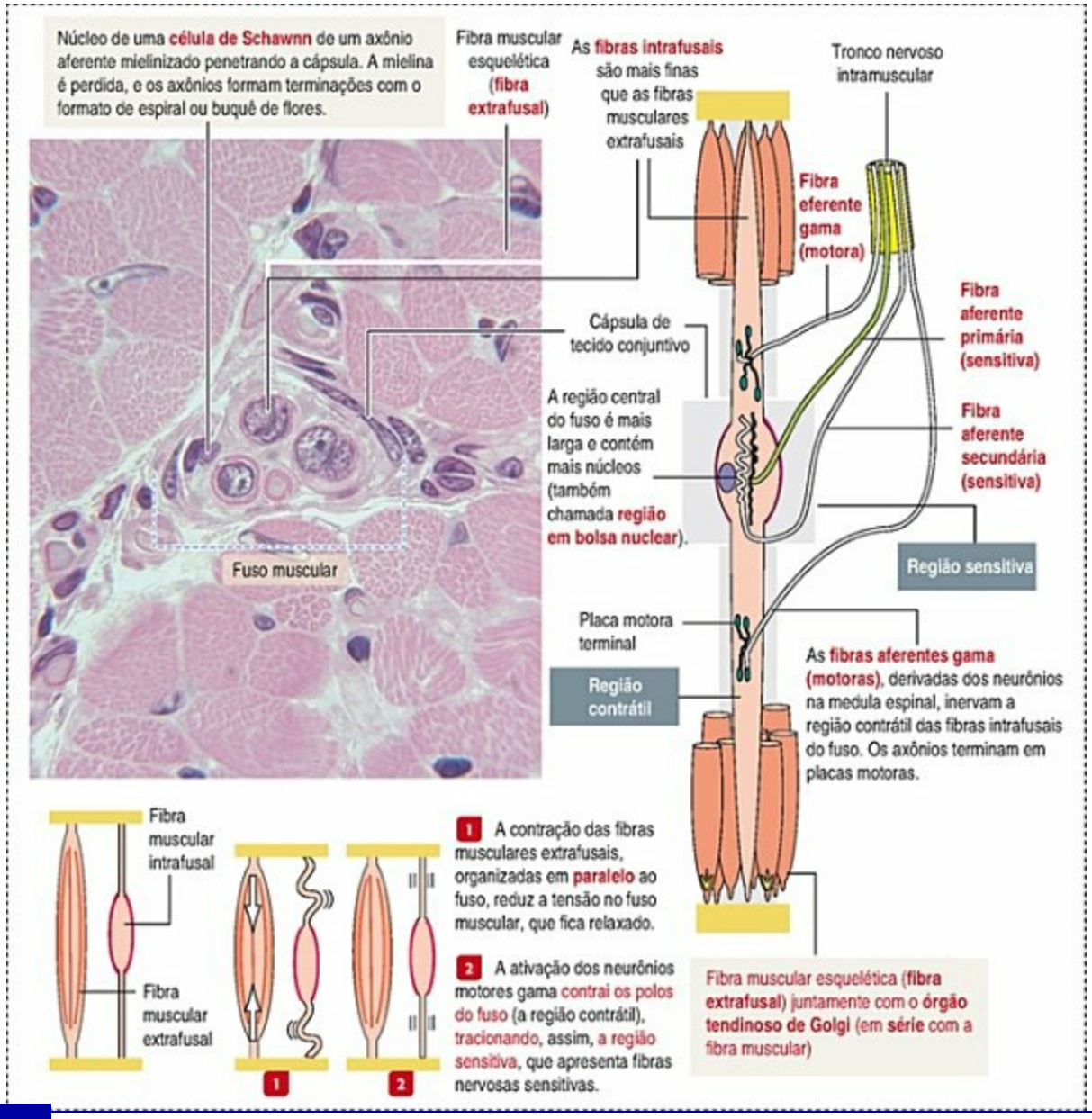


Figura 7-16 Fuso neuromuscular

Um fuso neuromuscular é formado por duas a 14 fibras musculares estriadas especializadas, envoltas por uma bainha fusiforme ou cápsula de tecido conjuntivo. Essas fibras possuem comprimento de 5 a 10 nm, sendo, por isso, muito mais curtas do que as fibras musculares contráteis ao seu redor.

As fibras musculares especializadas no interior do fuso neuromuscular são denominadas **fibras intrafusais** para distingui-las das **fibras extrafusais** (do latim *extra,* que significa do lado de fora; *fusus,* que significa fuso) não especializadas, as fibras musculares esqueléticas comuns.

Existem dois tipos de fibras intrafusais designados pela sua aparência histológica: (1) **fibra em bolsa nuclear**, que consiste em uma região sensorial central do tipo bolsa (não contrátil), e (2) **fibra em cadeia nuclear**, assim chamada porque a sua porção central contém núcleos em um arranjo do tipo cadeia. A porção distal tanto da fibra em bolsa nuclear quanto da fibra em cadeia nuclear é formada por musculatura estriada com capacidade contrátil.

O fuso neuromuscular é inervado por dois tipos de axônios aferentes que fazem contato com a região central (receptora) das fibras intrafusais.

Dois tipos de neurônio motor do corno anterior da medula espinal dão origem às fibras nervosas motoras: os **neurônios motores alfa**, com maior diâmetro, inervam as **fibras extrafusais** dos músculos; os **neurônios motores gama**, com menor diâmetro, inervam as **fibras intrafusais** do fuso.

As terminações nervosas sensitivas são organizadas em torno da região nuclear central e percebem o grau de tensão das fibras intrafusais.

As fibras musculares intrafusais de um fuso neuromuscular encontram-se em **paralelo** com as fibras musculares extrafusais. Quando as fibras musculares extrafusais se contraem (encolhem), o fuso neuromuscular fica relaxado. Se o fuso permanece relaxado, nenhuma outra informação sobre as alterações no **comprimento do músculo** pode ser transmitida para a medula espinal. Essa situação é corrigida por um mecanismo de controle por *feedback* no qual a região sensorial do fuso ativa os neurônios gama, que contatam os polos do fuso (região contrátil). Consequentemente, o fuso é distendido.

Além do fuso neuromuscular, os **órgãos tendinosos de Golgi**, dispostos **em série** com as fibras musculares extrafusais, fornecem informações sobre a **tensão** ou força da contração do músculo esquelético.

O fuso neuromuscular é um exemplo de **proprioceptor** (do latim *proprius,* que significa próprio; *capio*, que significa tomar), uma estrutura que informa como o corpo está posicionado e se move no espaço.

TECIDO MUSCULAR CARDÍACO

As células cardíacas (ou **cardiomiócitos**) são cilindros ramificados, com comprimento de 80 a 100 μm, aproximadamente 15 μm de diâmetro (Figs. 7-17 e 7-18) e um **único núcleo localizado centralmente** (Fig. 7-19).

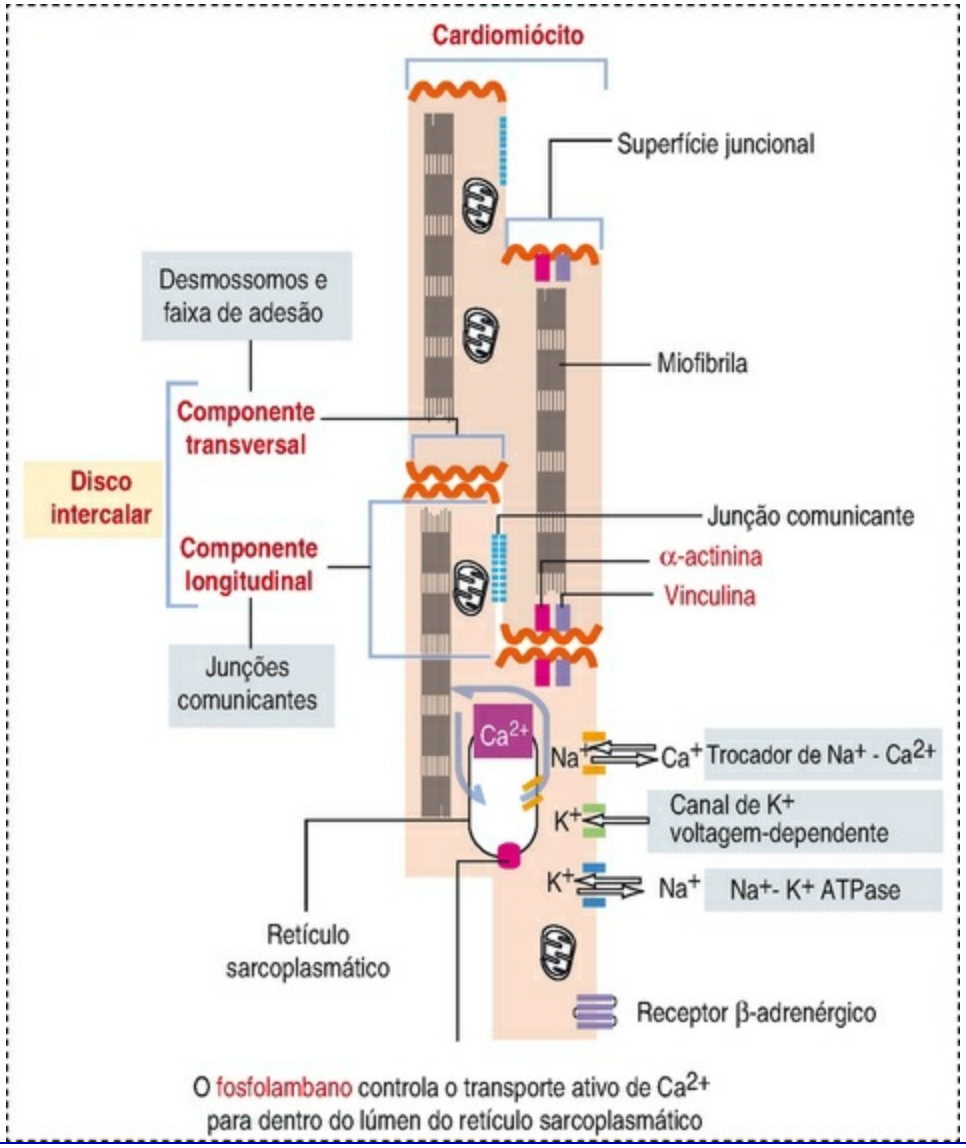


Figura 7-17 Interação das células musculares cardíacas ou cardiomiócitos

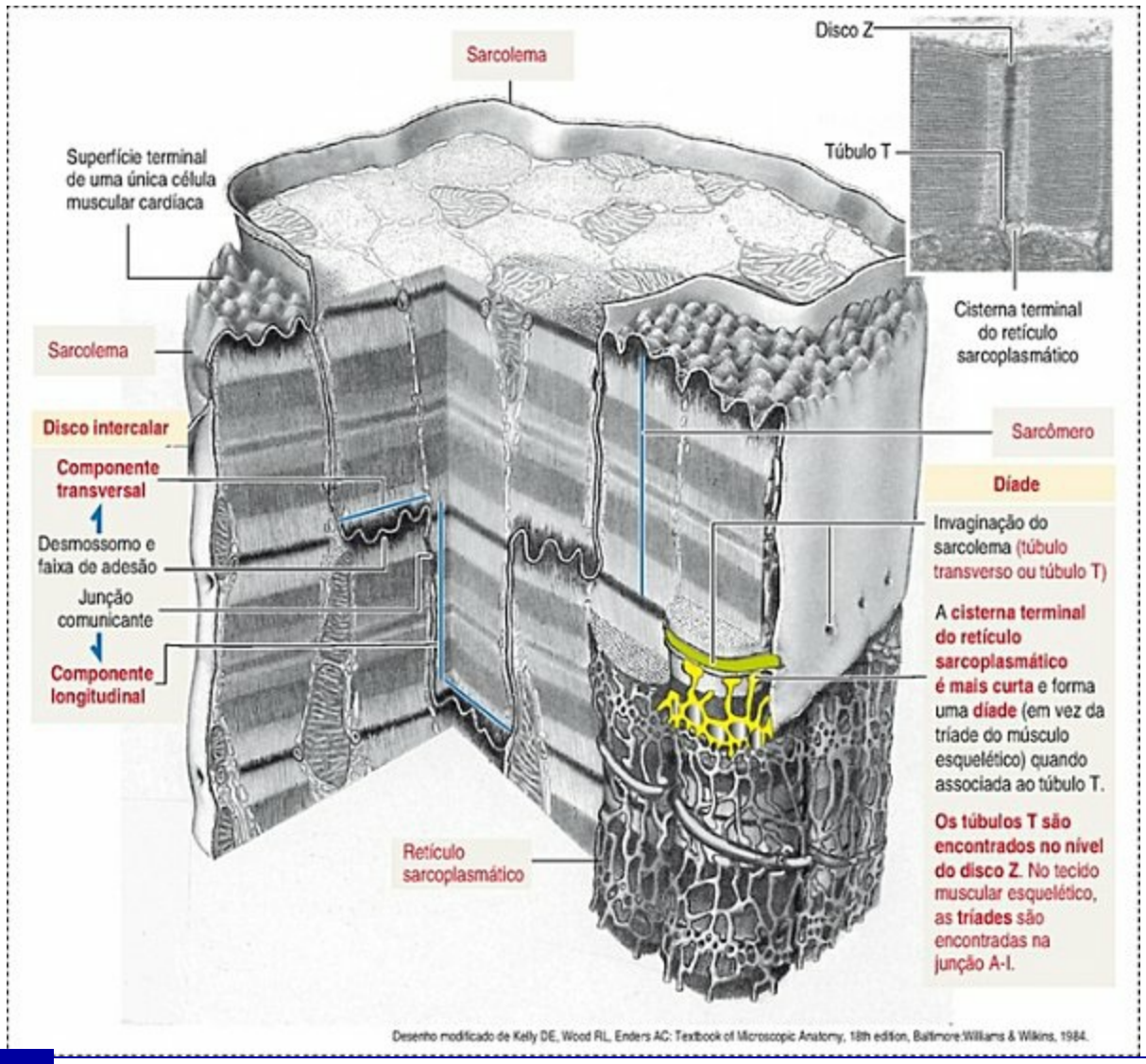


Figura 7-18 Tecido muscular cardíaco

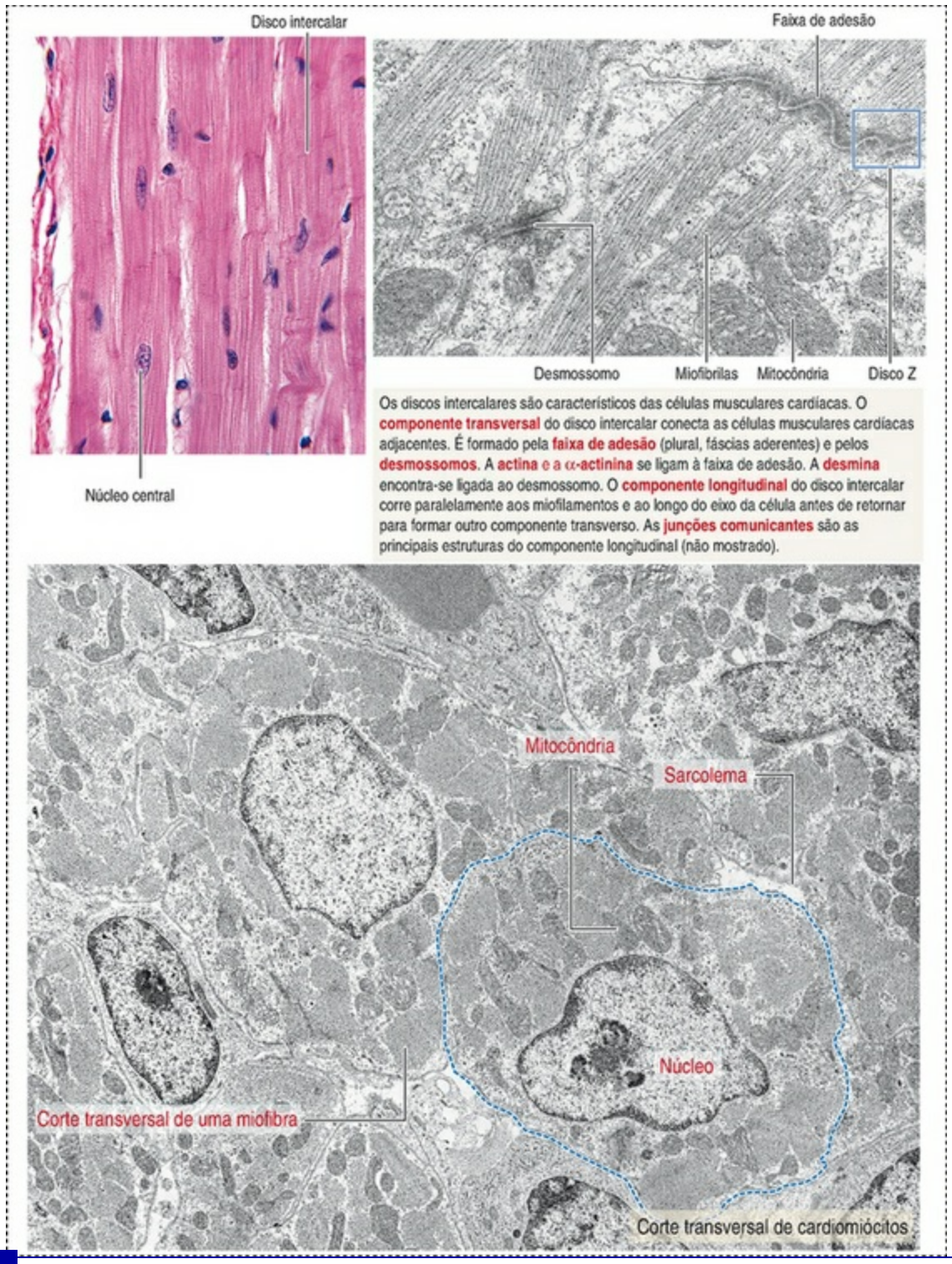


Figura 7-19 Célula muscular cardíaca ou cardiomiócito

A organização das proteínas contráteis é a mesma encontrada no músculo esquelético. Entretanto, as membranas celulares apresentam algumas diferenças:

1. Os túbulos T **são encontrados ao nível do disco Z** e são substancialmente maiores do que aqueles do músculo esquelético encontrados na junção entre as bandas A-I.
2. O retículo sarcoplasmático não é tão extenso quanto no músculo esquelético.
3. As **díades**, em vez de tríades, observadas no músculo esquelético, são típicas nos cardiomiócitos (Fig. 7-18). Uma díade é formada por um túbulo T que interage com

somente uma cisterna do retículo sarcoplasmático (em vez de duas, como ocorre na fibra muscular esquelética).

4. **As mitocôndrias são mais abundantes na fibra muscular cardíaca** do que na fibra muscular esquelética e contêm numerosas cristas.

Os cardiomiócitos são unidos pelas extremidades por complexos juncionais especializados denominados **discos intercalares** (Fig. 7-17), que apresentam uma organização em escada, com **componentes transversais**, que correm *perpendicularmente* ao longo do eixo celular, e **componentes longitudinais**, que correm *paralelamente* aos cardiomiócitos em uma distância que corresponde a um ou dois sarcômeros antes que voltem para formar outro componente transversal.

O componente transversal é formado por (1) **desmossomos**, que ligam mecanicamente as células cardíacas, e (2) **faixas de adesão**, que contêm **α-actinina** e **vinculina**, fornecendo um sítio de inserção dos filamentos finos de actina do último sarcômero de cada cardiomiócito.

As **junções comunicantes**, restritas aos **componentes longitudinais** do disco intercalar, permitem a comunicação iônica entre as células, levando à contração muscular sincronizada.

As fibras terminais do sistema condutor do coração são especializadas, os ramos subendocárdicos, **fibras de Purkinje**, são ricos em glicogênio. Quando comparados com as fibras contráteis, as fibras de Purkinje são maiores, mais claras e contêm menos miofibrilas (Cap. 12, Sistema Cardiovascular).

Significado clínico: proteínas transportadoras no sarcolema dos cardiomiócitos

O sarcolema dos cardiomiócitos contém **proteínas transportadoras** específicas (Fig. 7-17) que controlam a liberação e a recaptura dos íons fundamentais para a função contrátil sistólica e relaxamento diastólico.

O transporte ativo de Ca^{2+} para o lúmen do retículo sarcoplasmático pela ATPase dependente de Ca^{2+} é controlado pelo **fosfolambano**, cuja atividade é regulada pela fosforilação. Alterações na quantidade e na atividade do fosfolambano — reguladas pelo **hormônio da tireoide** — podem alterar a função diastólica durante insuficiência cardíaca e doença da tireoide. Aumento na frequência cardíaca e no débito cardíaco é observado no hipertireoidismo. No Capítulo 19, Sistema Endócrino, discutimos o papel do fosfolambano na doença de Graves (hipertireoidismo).

Transportadores adicionais, como o **trocador de Na^+-Ca^{2+}** e os **canais de K^+ ativados por voltagem**, regulam os níveis intracelulares de K^+ e Na^+. O receptor **β-adrenérgico** também está presente no sarcolema.

Significado clínico: infarto do miocárdio

O infarto do miocárdio é a consequência da perda do suprimento sanguíneo ao miocárdio causado por obstrução na artéria coronária ateroesclerótica. O resultado clínico depende da região anatômica afetada, bem como da extensão e duração da interrupção do fluxo sanguíneo.

Ocorre dano irreversível aos cardiomiócitos quando a perda do suprimento sanguíneo dura mais de 20 minutos. Caso o fluxo sanguíneo seja restaurado em menos de 20 minutos — evento conhecido como **reperfusão** —, a viabilidade do cardiomiócito será preservada. O tempo é fundamental para a implementação de uma terapia rápida visando ao restabelecimento do fluxo sanguíneo por meio da utilização de agentes trombolíticos. As alterações histológicas que ocorrem no infarto do miocárdio encontram-se resumidas na Figura 7-20.

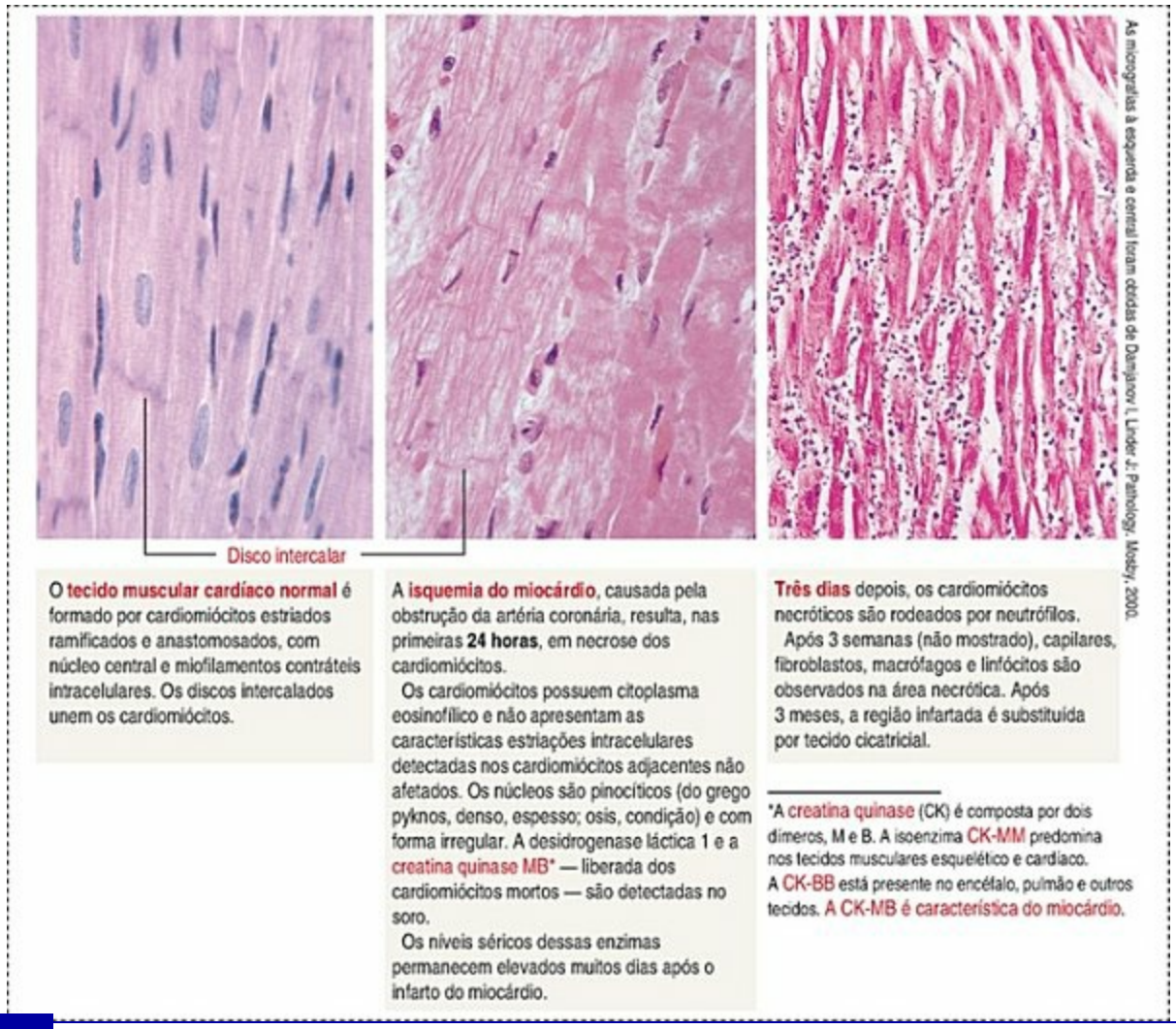


Figura 7-20 Infarto do miocárdio

A **creatina quinase** e a sua **isoenzima MB** (**CK-MB**) são marcadores convencionais da necrose do miocárdio. Um marcador mais sensível é a **troponina I específica do**

cardiomiócito, não expressa no músculo esquelético. Aumento dos níveis séricos da troponina I em pacientes com síndrome coronariana aguda fornece informações prognósticas em relação ao aumento do risco de morte e permite o tratamento para reduzir a extensão da necrose do miocárdio.

TECIDO MUSCULAR LISO

O músculo liso pode ser encontrado como camadas ou feixes nas paredes do intestino, ducto biliar, ureter, bexiga urinária, trato respiratório, útero e vasos sanguíneos.

Esse músculo liso difere do músculo esquelético e do cardíaco, uma vez que as células do músculo liso são **células afiladas, na forma de um fuso** com **núcleo central** (Fig. 7-21). O citoplasma perinuclear contém mitocôndrias, ribossomos, retículo endoplasmático granular, Aparelho de Golgi, trama de filamentos espessos de **miosina**, filamentos finos de actina e filamentos intermediários compostos por desmina e vimentina. A **actina** e os **filamentos intermediários** se inserem nas membranas citoplasmática e plasmática através de estruturas associadas ricas em α-actinina, denominadas **corpos densos**.

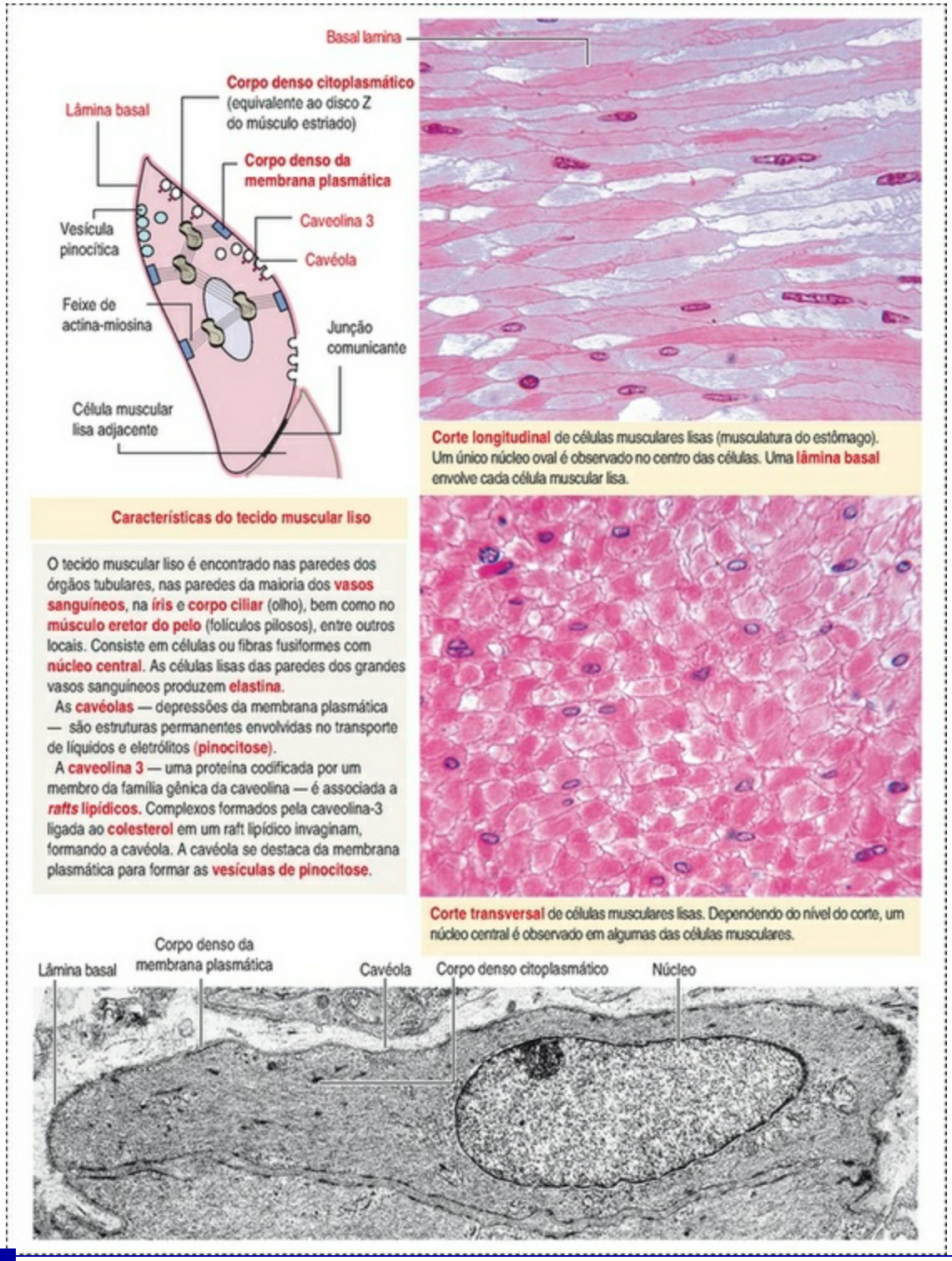


Figura 7-21 Célula muscular lisa

Invaginações na membrana plasmática, denominadas **cavéolas**, atuam como um sistema primitivo de túbulos T, transmitindo sinais de despolarização ao retículo sarcoplasmático pouco desenvolvido. O desenvolvimento da cavéola a partir de ***rafts* lipídicos** e seus diversos papéis em diferentes tecidos são mostrados na Figura 7-22. As células do músculo liso estão ligadas umas às outras por meio de junções comunicantes, que permitem a contração sincronizada do músculo liso.

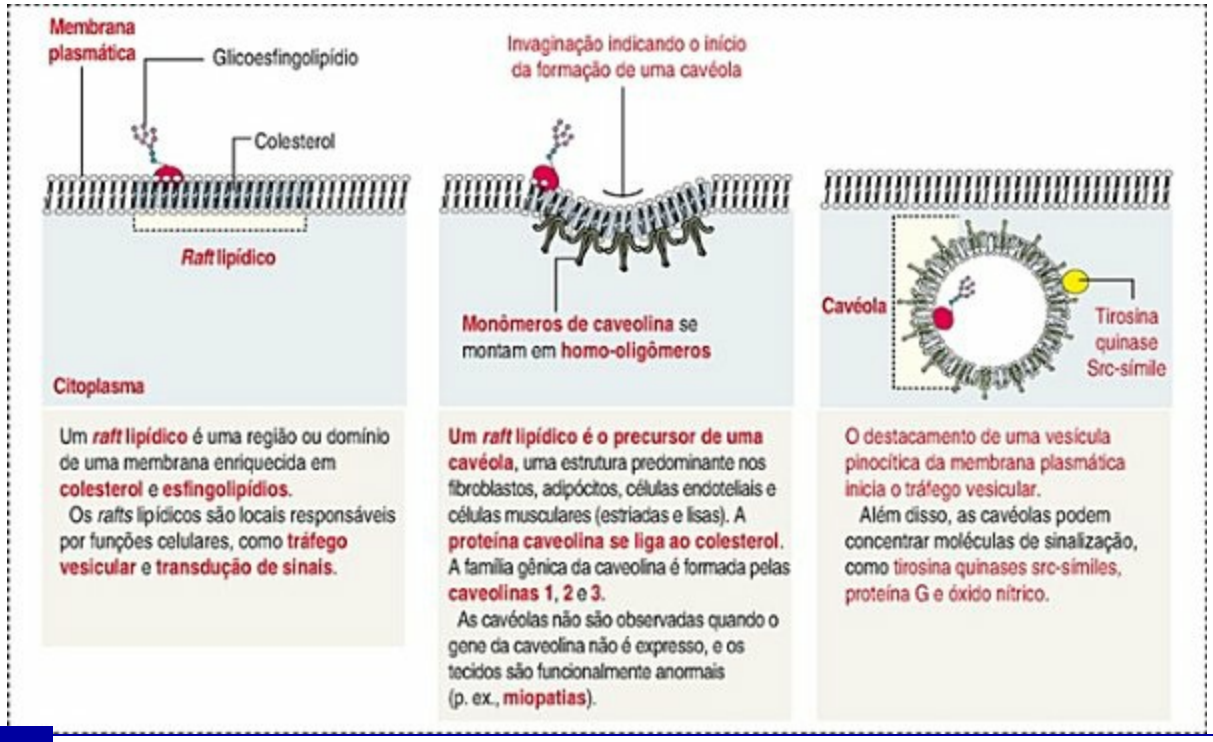


Figura 7-22 Desenvolvimento de uma cavéola

Uma **lâmina basal** envolve cada célula muscular, servindo para transmitir a força produzida por cada célula.

Mecanismo de contração do tecido muscular liso

Tanto a organização das proteínas contráteis quanto o mecanismo de contração do tecido muscular liso diferem daqueles dos músculos cardíaco e esquelético:

1. Os filamentos de actina e de miosina não estão organizados em sarcômeros, como visto nos músculos cardíaco e esquelético.
2. As **células do músculo liso não contêm troponina**, porém possuem tropomiosina, que se liga aos filamentos de actina e os estabiliza.
3. Os íons Ca^{2+}, que iniciam a contração, são derivados de fora da célula e não do retículo sarcoplasmático.
4. A **quinase da cadeia leve da miosina**, em vez da troponina, que não se encontra presente nas células do músculo liso, é responsável pela sensibilidade ao Ca^{2+} das fibras contráteis no músculo liso.

Observamos anteriormente que o deslizamento do complexo actina-miosina nos tecidos musculares estriados é a base para a contração (Fig. 7-9). No tecido muscular liso, os filamentos de actina e a miosina associada se ligam aos **corpos densos** do citoplasma e da membrana plasmática, que representam o equivalente ao disco Z dos tecidos musculares estriados. Os corpos densos estão ligados à membrana plasmática

através dos filamentos intermediários de desmina e vimentina. Quando o complexo actina-miosina se contrai, sua ligação aos corpos densos determina o encurtamento celular.

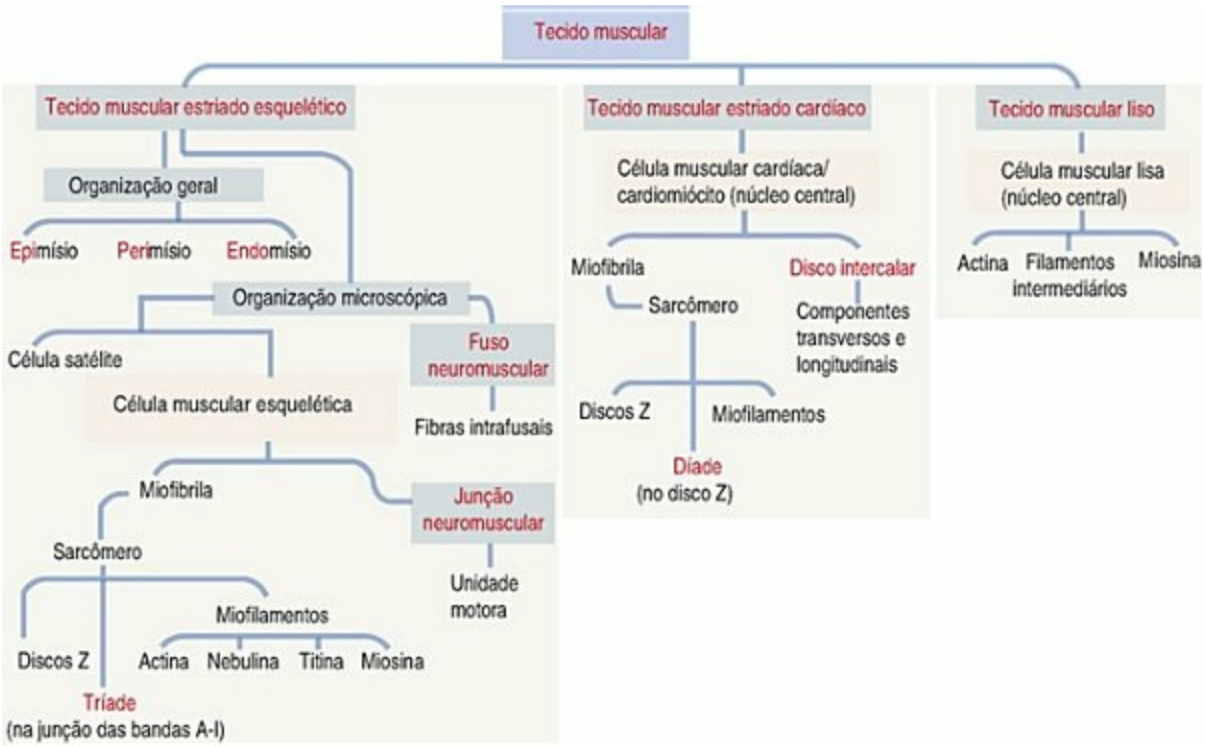
A **fosforilação dependente de cálcio das cadeias leves reguladoras de miosina** é responsável pela contração do tecido muscular liso. Discutimos esse mecanismo no Capítulo 1, Epitélio, quando analisamos o papel das diferentes miosinas na célula (Fig. 1-32).

A miosina do tecido muscular liso é uma **miosina do tipo II**, formada por duas cadeias pesadas e dois pares de cadeias leves. A molécula de miosina encontra-se dobrada quando está desfosforilada.

Quando a miosina do tipo II é fosforilada, desdobra-se e se organiza em filamentos, o sítio de ligação da actina na cabeça da miosina é exposto, e a miosina pode então se ligar aos filamentos de actina, causando a contração muscular.

As células do músculo liso podem ser estimuladas a se contrair mediante **estimulação nervosa**, **estimulação hormonal** ou **estiramento**. Por exemplo, a **ocitocina** intravenosa estimula as contrações musculares uterinas durante o parto.

Em resposta a um estímulo apropriado, ocorre aumento do Ca^{2+} citoplasmático. O Ca^{2+} se liga à **calmodulina**. O complexo Ca^{2+}-calmodulina ativa a **quinase da cadeia leve da miosina**, que catalisa a fosforilação da cadeia leve da miosina. Quando os níveis de Ca^{2+} são reduzidos, a cadeia leve da miosina é enzimaticamente desfosforilada e o músculo relaxa.



Mapa conceitual | Tecido Muscular

Conceitos essenciais | Tecido Muscular

• Existem três tipos de tecido muscular: o tecido muscular estriado **esquelético**, o tecido muscular estriado **cardíaco** e o tecido muscular **liso**.

O tecido muscular esquelético está envolto pelo **epimísio**, uma camada de tecido conjuntivo denso. O **perimísio**, derivado do epimísio, envolve os **feixes ou fascículos de uma célula muscular**, também chamadas de **fibras musculares**. Cada fibra muscular dentro de um fascículo está envolta pelo **endomísio**, uma fina camada de fibras reticulares e matriz extracelular intimamente associada à **lâmina basal** que envolve cada célula muscular.

As **células musculares esqueléticas** são células multinucleadas, resultantes da fusão dos **mioblastos**. Cada célula muscular esquelética está envolta por uma membrana plasmática (denominada **sarcolema**). O sarcolema é envolto por uma lâmina basal e **células satélites**. O sarcolema projeta longos processos, denominados **túbulos transversos** ou **túbulos T**, para dentro do citoplasma (denominado **sarcoplasma**). O sarcoplasma contém mitocôndrias (denominadas **sarcossomas**). Cada túbulo T é flanqueado por sacos de retículo endoplasmático (denominados **retículos sarcoplasmáticos**), formando uma estrutura tripla denominada **tríade**, encontrada na junção da banda A com a banda I. Os núcleos estão localizados na **periferia da célula**. Um componente importante do sarcoplasma é a **miofibrila**.

Uma miofibrila é uma repetição linear de sarcômeros. Cada sarcômero é formado por dois principais **miofilamentos**: a actina e a miosina. **Observe a diferença entre miofibrila e miofilamento**. A organização desses dois miofilamentos gera um **padrão em bandas** (ou **estriação**), característico dos tecidos musculares estriados esquelético e cardíaco. Existe uma **banda A (escura)** e uma **banda I (clara)**. A banda A encontra-se no centro do sarcômero; o disco Z divide a banda I em metades. A banda A é bisseccionada pela **banda H**, que contém **creatina quinase**. A **linha M** corre pelo meio da banda H.

Um **sarcômero** é limitado por dois **discos Z** consecutivos. A actina se insere em cada lado do disco Z. Os miofilamentos de miosina não se ligam ao disco Z. A actina está associada ao **complexo tropomiosina-troponina** (formado pelas **troponinas I, C e T**) e à **nebulina**. A miosina (chamada de miosina II) é formada por duas cadeias pesadas idênticas (com cabeça globular) e dois pares de cadeias leves. As cabeças globulares apresentam uma região de ligação da actina, uma região de ligação do ATP e uma região de ligação da cadeia leve. A **titina** está associada à miosina.

Cada disco Z é envolto por filamentos intermediários de **desmina**, ligados uns aos outros pela **plectina**. O complexo desmina-plectina forma uma trama com as extremidades opostas ligadas a **costâmeros** no sarcolema. Essa organização estabiliza as miofibrilas no sarcoplasma durante a contração muscular.

• Durante a **contração muscular**, o comprimento dos miofilamentos de actina e miosina não se altera. O comprimento do sarcômero diminui, pois os filamentos de actina e miosina deslizam uns sobre os outros, o que é representado pela redução do tamanho das bandas I e H. O ATP é uma fonte de energia para a contração muscular. O **fosfato de creatina** (produzido nos sarcossomas) é um mecanismo de reserva para manter os níveis de ATP estáveis durante a contração muscular. As creatina quinases catalisam uma reação reversível que gera ATP a partir da hidrólise do fosfato de creatina.

A **junção neuromuscular** é uma estrutura especializada, formada por um neurônio associado a um músculo-alvo. Dentro do músculo, um nervo motor dá origem a numerosas ramificações, cada uma inervando somente uma

célula muscular. O nervo motor e suas ramificações formam uma **unidade motora**.

Um sinal de excitação-contração é produzido por meio da liberação de **acetilcolina** do botão pré-sináptico em uma **fenda sináptica primária**, uma depressão na superfície da célula muscular coberta por uma lâmina basal contendo **acetilcolinesterase**. A fenda sináptica primária forma **fendas sinápticas secundárias** também cobertas por uma lâmina basal. As cristas das fendas sinápticas secundárias contêm **receptores para acetilcolina**.

Um potencial de ação despolariza o sarcolema e viaja dentro da célula muscular através dos túbulos T, que estão em contato com canais do retículo sarcoplasmático contendo cálcio. Os íons cálcio são liberados, se ligam à troponina C e iniciam a contração mediante a regulação da interação actina-miosina. Quando a despolarização acaba, os íons cálcio são bombeados de volta para os canais do retículo sarcoplasmático e se ligam à **calsequestrina**.

A **toxina botulínica** se liga à membrana pré-sináptica do neurônio terminal e bloqueia a liberação de acetilcolina. O **curare** se liga aos receptores de acetilcolina, impedindo a ligação da acetilcolina e induzindo à paralisia muscular. Na **miastenia grave**, uma doença autoimune que produz fadiga ao se exercitar, autoanticorpos se ligam ao receptor de acetilcolina e impedem a ligação desta.

- As **distrofias musculares** são um grupo de doenças musculares congênitas, caracterizadas por fraqueza muscular, atrofia, níveis séricos elevados de enzimas musculares e alterações destrutivas no tecido muscular.

Os complexos proteicos apresentados a seguir, alguns dos quais fazem parte do **complexo de proteínas associadas à distrofina (DAP)**, estão presentes no sarcoplasma ou no sarcolema adjacente ao sarcolema; fornecem **estabilização mecânica durante a contração**:

1. O **complexo da distroglicana** é formado pelas distroglicanas α e β. A distroglicana β se liga à cadeia α da laminina 2, e a distroglicana β se liga à distrofina. Não foram identificados defeitos primários no complexo da distroglicana.
2. O **complexo da sarcoglicana** é constituído por seis subunidades transmembrana (α, β, γ, δ, ε e ζ). As **sarcoglicanopatias** (p. ex., as **distrofias musculares da cintura e membros inferiores**) são causadas por defeitos nos componentes do complexo da sarcoglicana.
3. A **distrofina** liga o complexo da distroglicana à actina no sarcoplasma. A **distrofia muscular de Duchenne**, uma condição recessiva associada ao cromossomo X, é causada por deficiência de distrofina. A ausência de distrofina resulta na perda das sintrofinas e de outros componentes do complexo DAP.
4. A **distrobrevina** (subunidades α e β) é encontrada no sarcoplasma.
5. As **sintrofinas** (subunidades α1, β1, β2, γ1 e γ2) são encontradas no sarcoplasma e se ligam à distrofina e à distrobrevina.
6. A **sarcospana** é uma proteína transmembrana.

- As **células satélites** estão intimamente associadas às células musculares esqueléticas e são cobertas por uma lâmina basal. Em células maduras, as células satélites são quiescentes. As células satélites são ativadas por traumatismo ou estresse mecânico, podendo se autorrenovar e proliferar. A expressão de **fatores miogênicos reguladores** (p. ex., Myf5 e MyoD) ativa as células satélites, que se tornam **células precursoras miogênicas** (que formam células musculares) ou **células da população lateral** (que se diferenciam em células hematopoéticas).
- O **fuso neuromuscular** é um sensor encapsulado, especializado da contração de diferentes músculos. Possui componentes sensitivos e motores, bem como fibras musculares especializadas, denominadas **fibras intrafusais** (designadas **fibras em bolsa nuclear** e **fibras em cadeia nuclear**). As fibras intrafusais estão **em paralelo** com

as **fibras estriadas extrafusais**. Quando as fibras extrafusais se contraem, o fuso neuromuscular fica relaxado. Essa informação é transmitida para a medula espinal, que ativa os neurônios motores gama, que distendem o fuso. Diferentemente do fuso neuromuscular, os **órgãos tendinosos de Golgi** encontram-se localizados **em série** com as fibras musculares extrafusais. Eles fornecem informações sobre a força da contração do músculo estriado.

- Existem três principais tipos de fibra muscular esquelética: as **fibras vermelhas** (envolvidas na manutenção da postura), as **fibras brancas** (responsáveis pela contração rápida) e as **fibras intermediárias** (uma combinação das características das fibras vermelhas e brancas). Os músculos contêm uma mistura desses três tipos de fibra.
- O tecido muscular cardíaco é formado por células cilíndricas ramificadas, denominadas cardiomiócitos, as quais contêm um núcleo central e miofibrilas no citoplasma. A organização do sarcômero é semelhante à do músculo esquelético. As seguintes diferenças são observadas:

(1) Os túbulos T e pequenas porções do retículo sarcoplasmático formam **díades** (em vez de tríades). (2) As díades são encontradas ao nível do disco Z (e não na junção das bandas A-I). (3) As mitocôndrias apresentam grande quantidade de cristas. (4) Os cardiomiócitos são unidos pelas extremidades pelos **discos intercalares**. (5) Os discos intercalares apresentam organização que parece uma escada com uma **porção transversal** (contendo **desmossomos** e **fáscia aderente**) e uma **porção longitudinal** (onde estão localizadas as **junções comunicante**).

Um tipo de fibra cardíaca especializada é a **fibra de Purkinje**, com células ricas em glicogênio com menos miofibrilas envolvidas na condutividade.

- As células musculares lisas são encontradas na parede do tubo digestório, vias urinárias excretoras, trato respiratório, útero e vasos sanguíneos.

As células musculares lisas são células afiladas com o formato de fuso e apresentam núcleo central, sendo envoltas por uma lâmina basal. Discutimos a capacidade das células musculares lisas de sintetizar e secretar componentes do colágeno e das fibras elásticas. O citoplasma contém actina, miosina e filamentos intermediários.

Uma característica das células musculares lisas são as **cavéolas**, que funcionam como um sistema primitivo de túbulos T. A cavéola se desenvolve a partir de *rafts* **lipídicos**, um domínio na membrana plasmática rico em colesterol e esfingolipídios. A proteína **caveolina** se liga ao colesterol. A cavéola não é observada quando o gene da caveolina não é expresso. O desprendimento da cavéola forma **vesículas pinocíticas**, envolvidas no **tráfego vesicular e sinalização**.

- A contração das células musculares lisas difere das contrações dos músculos estriados esquelético e cardíaco. As células musculares lisas não apresentam sarcômeros nem troponina, e os íons cálcio iniciam a contração advindos do meio extracelular, e não do retículo sarcoplasmático.

A **quinase da cadeia leve da miosina** é responsável pela sensibilidade ao cálcio do componente contrátil da actina-miosina do músculo liso. Os **corpos densos** são equivalentes ao disco Z dos tecidos estriados .

Em resposta a estímulos, um aumento no nível de cálcio citoplasmático liga-o à calmodulina. O complexo cálcio-calmodulina ativa a quinase da cadeia leve da miosina, que catalisa a fosforilação da cadeia leve da miosina, permitindo a ligação da miosina ativada à actina.

8.

TECIDO NERVOSO

Organização geral do sistema nervoso

Anatomicamente, o sistema nervoso pode ser dividido em (1) **sistema nervoso central** (**SNC**) (encéfalo, medula espinal e partes neurais do olho) e (2) **sistema nervoso periférico** (**SNP**) (gânglios periféricos, nervos e terminações nervosas que conectam os gânglios com o SNC e receptores e efetores do corpo). O SNC e o SNP são morfológica e fisiologicamente diferentes, e essas diferenças são significativas em áreas como a neurofarmacologia.

As células básicas componentes do SNC são os **neurônios** e as **células da glia** (ou neuróglia). O SNP contém células de sustentação chamadas de **células satélites** e **células de Schwann**, análogas às células gliais do SNC.

Iniciaremos o estudo do tecido nervoso pela revisão das principais etapas do desenvolvimento do sistema nervoso.

DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA NERVOSO

O SNC se desenvolve a partir do ectoderma primitivo (Fig. 8-1 e **Quadro 8-A**). Um simples disco epitelial — a **placa neural** — rapidamente se enrola em um cilindro oco — o **tubo neural**. Esse processo é conhecido como **neurulação**. Durante esse processo, uma porção especializada da placa neural — a **crista neural** — se separa tanto do tubo neural quanto do ectoderma suprajacente. No desenvolvimento subsequente, **a crista neural forma os neurônios dos gânglios periféricos e outros componentes do SNP**. Um defeito no fechamento do tubo neural causa diferentes malformações congênitas (**Quadro 8-B**).

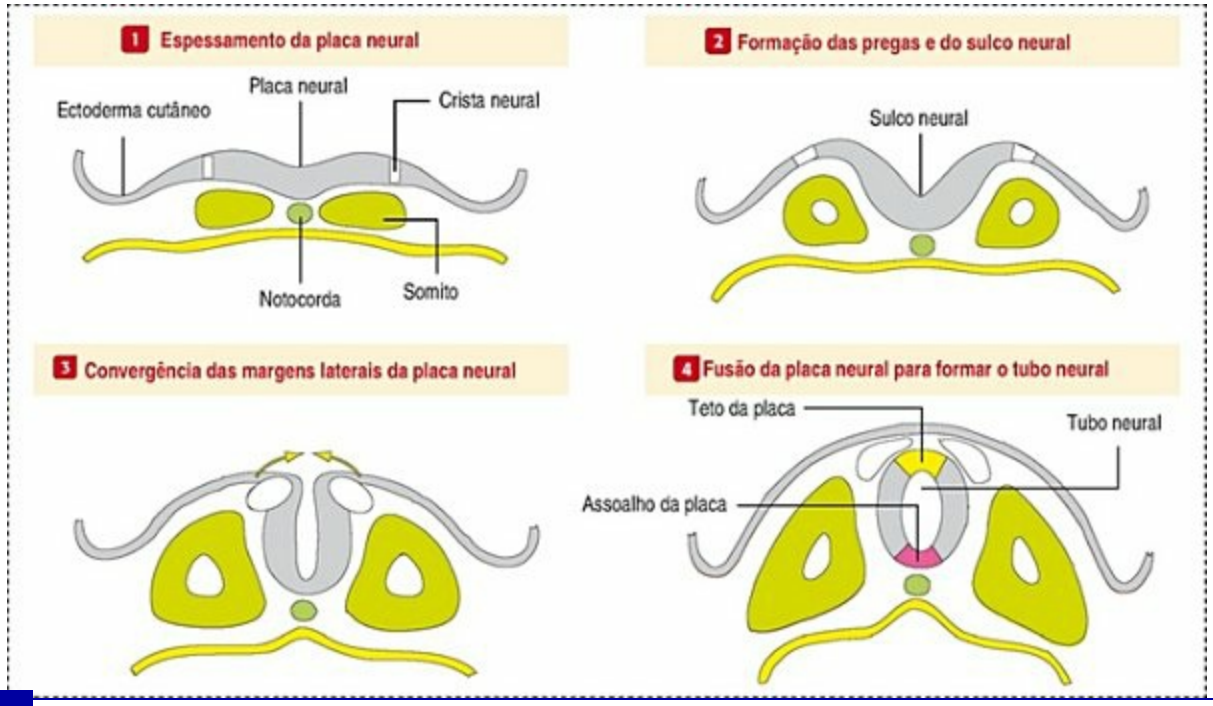


Figura 8-1 Estágios iniciais da formação do tubo neural

Quadro 8-A As três origens do SNC

- O ectoderma, um dos três folhetos germinativos do embrião, dá origem a três principais estruturas: (1) o **ectoderma cutâneo** ou **superficial**, que essencialmente deriva a epiderme da pele (incluindo pelos, unhas, glândulas sebáceas), o cristalino e a córnea do olho, a adeno-hipófise e o esmalte dos dentes; (2) o **tubo neural** (encéfalo e medula espinal); e (3) a **crista neural**.
- As células da crista neural migram para longe do tubo neural e dão origem a componentes do sistema nervoso periférico (**células de Schwann e os sistemas nervoso simpático e parassimpático**), a **medula suprarrenal**, os **melanócitos** da pele, os **odontoblastos** dos dentes e **células da neuróglia**.

Quadro 8-B Defeitos do tubo neural

- Um defeito no fechamento do tubo neural promove diferentes malformações congênitas.

 Normalmente, defeitos do esqueleto (no crânio ou na coluna vertebral) ocorrem juntamente com malformações do encéfalo e da medula espinal subjacentes. Os últimos resultam de um fechamento inadequado do tubo neural durante a neurulação. Malformações congênitas associadas à neurulação defeituosa são designadas **defeitos disráficos** (fusão defeituosa).
- A **espinha bífida** é a mais comum das malformações congênitas causadas pela falha no fechamento de regiões **posteriores** do tubo neural. A gravidade da espinha bífida depende da extensão da medula espinal que esteja sendo exposta.
- O exemplo mais grave de defeito da região **anterior** do tubo neural é a **anencefalia**, uma condição letal definida pela ausência do encéfalo e dos ossos, das meninges, dos músculos e da pele que o envolvem.
- A falha no fechamento **de todo o tubo neural** é denominada **craniorraquiosquise**.

- O fechamento do tubo neural em seres humanos requer a expressão de genes específicos (***Pax3***, ***sonic hedgehog*** e ***openbrain***). Após o fechamento, o tubo neural separa-se da superfície do ectoderma por um processo mediado por moléculas de adesão celular **N-caderina** e **molécula de adesão de células neurais (N-CAM)**. A última é um membro da superfamília imunoglobulina.
- **O uso do suplemento ácido fólico periconcepcional evita cerca de 50%-75% dos casos de defeitos do tubo neural.**

As **células da crista neural** permanecem separadas do tubo neural e se diferenciam em (1) neurônios sensitivos dos gânglios da raiz dorsal e dos gânglios dos nervos cranianos e (2) neurônios motores simpáticos e parassimpáticos dos gânglios autônomos.

Algumas dessas células invadem as vísceras em desenvolvimento e formam os **gânglios entéricos** e **parassimpáticos**, e as **células cromafins da medula suprarrenal**.

As células de Schwann e as células satélites dos gânglios da raiz dorsal também se desenvolvem a partir das células da crista neural. As células de Schwann embainham e mielinizam as fibras nervosas periféricas, e células satélites encapsulam os corpos celulares de neurônios nos gânglios da raiz dorsal.

O tubo neural primitivo consiste em um epitélio pseudoestratificado cilíndrico formado por três zonas (Fig. 8-2): (1) a **zona ventricular** — zona onde as células progenitoras dão origem à maioria das células do tecido nervoso (exceto as células da micróglia); (2) a **zona intermediária** — onde os neurônios migram em direção à placa cortical e o excesso de neurônios é destruído por apoptose, e (3) a **placa cortical** — a futura substância cinzenta do córtex cerebral.

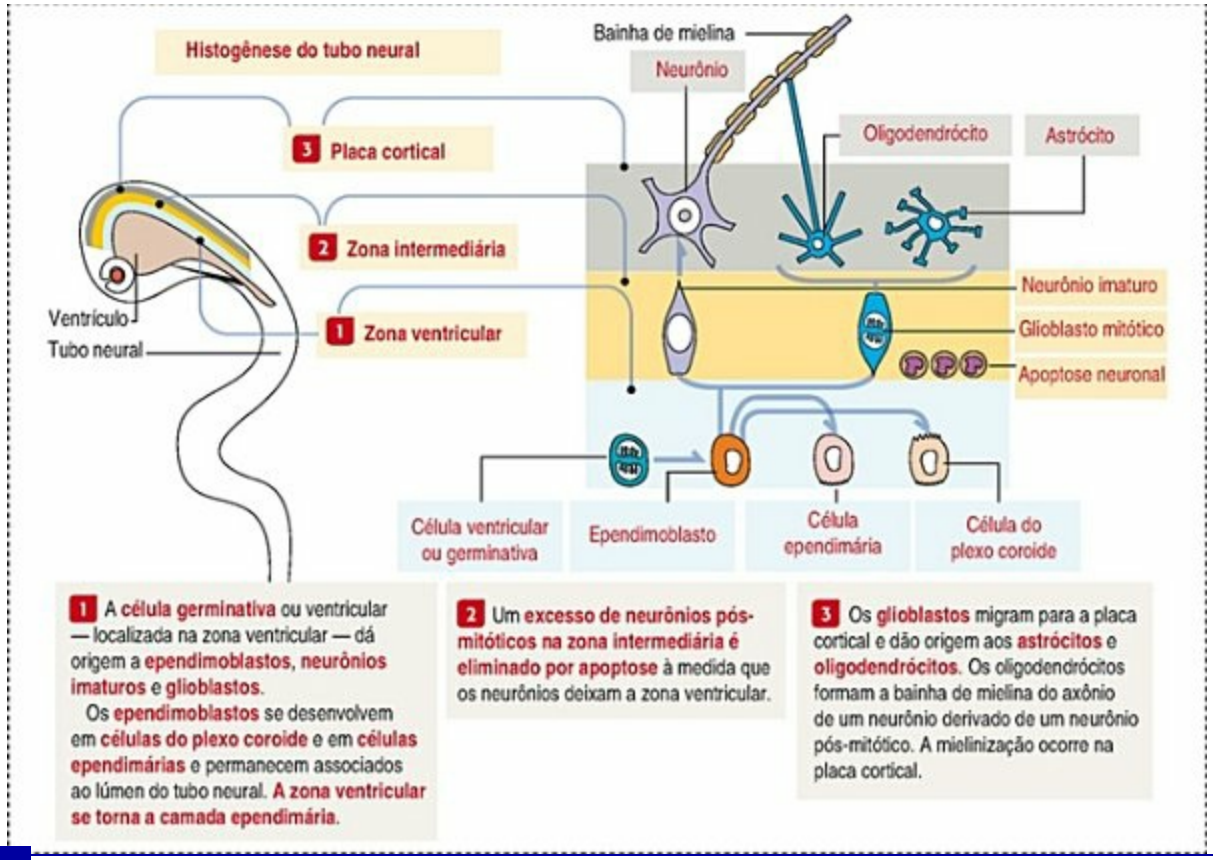


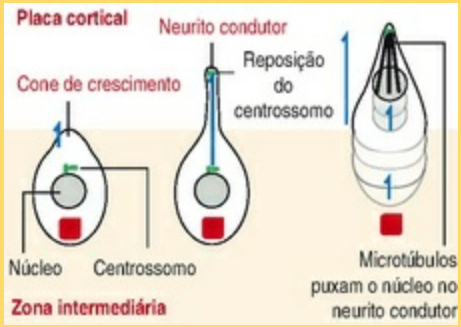
Figura 8-2 Desenvolvimento neuronal e glial

Na zona ventricular, **células germinativas** ou **ventriculares** proliferam rapidamente durante o desenvolvimento precoce para dar origem aos **ependimoblastos** (remanescentes na zona ventricular) **e glioblastos**, e também aos **neurônios pós-mitóticos** (que migram para a zona intermediária).

Os neurônios imaturos deixam a zona ventricular, migram para a zona intermediária, perdem sua capacidade de divisão celular e se diferenciam em neurônios funcionais. O mecanismo de migração neuronal e as consequências da migração anormal estão enfatizados no **Quadro 8-C**.

Quadro 8-C Migração neuronal

- A migração neuronal envolve três etapas altamente reguladas: (1) um **cone de crescimento** que se estende para longe do corpo celular; (2) um **neurito condutor** que se estende do cone de crescimento e **desloca o centrossomo no neurito**; e (3) a reunião de microtúbulos que se estendem do centrossomo em direção ao núcleo. **O núcleo é circundado pelos microtúbulos arranjados como gaiola, e uma força de tração puxa o núcleo em direção ao centrossomo (nucleoquinese).** A actina também está envolvida no processo de migração.
- Mutações que afetam a migração neuronal têm efeitos significativos no desenvolvimento e na função do SNC. **Retardo mental, epilepsia, miopia** e **anormalidades craniofaciais** são observadas.



Durante esse processo de diferenciação, um processo de seleção — semelhante àquele no timo para as células T (Cap. 10, Sistema Linfático-Imunológico) — resulta em heterogeneidade neuronal ou em morte. Os neurônios que se tornam pós-mitóticos na zona intermediária alcançam as camadas externas do manto cortical e continuam sua diferenciação.

Uma vez que a produção de neurônios imaturos esteja completa, as células germinativas ou ventriculares produzem os **glioblastos**, os quais se diferenciam em **astrócitos**, **oligodendrócitos** e **ependimoblastos**. Os ependimoblastos dão origem às **células ependimárias**, que revestem as cavidades ventriculares do SNC, e às **células epiteliais corioides**, as quais são componentes do plexo coroide.

Mais tarde, os astrócitos desenvolvem pés terminais vasculares associados aos vasos sanguíneos do SNC. Simultaneamente com a vascularização, ocorre a diferenciação da **micróglia** a partir dos monócitos. A micróglia responde a lesões e se torna células fagocíticas ativas.

Mais adiante no desenvolvimento, os glioblastos dão origem aos **oligodendrócitos**, marcando o início da **mielinização** no SNC. Em contraste com os neurônios, os glioblastos e células gliais derivadas retêm a capacidade de divisão celular.

O número de neurônios no encéfalo humano varia de 10^9 a 100^9. Até 60% a 70% deles estão presentes no córtex cerebral. A maioria dos neurônios está presente ao nascimento ou pouco depois. Como o encéfalo continua a crescer durante o período pós-natal, o número e a complexidade de conexões interneuronais aumentam.

TIPOS CELULARES: NEURÔNIOS E CÉLULAS DA GLIA

Neurônio

A unidade funcional do sistema nervoso é uma célula excitável, altamente especializada, a célula nervosa ou **neurônio**. Os neurônios normalmente apresentam três regiões principais (Figs. 8-3 e 8-4): (1) o **soma** ou **corpo celular**, (2) os **dendritos** e (3) o **axônio**.

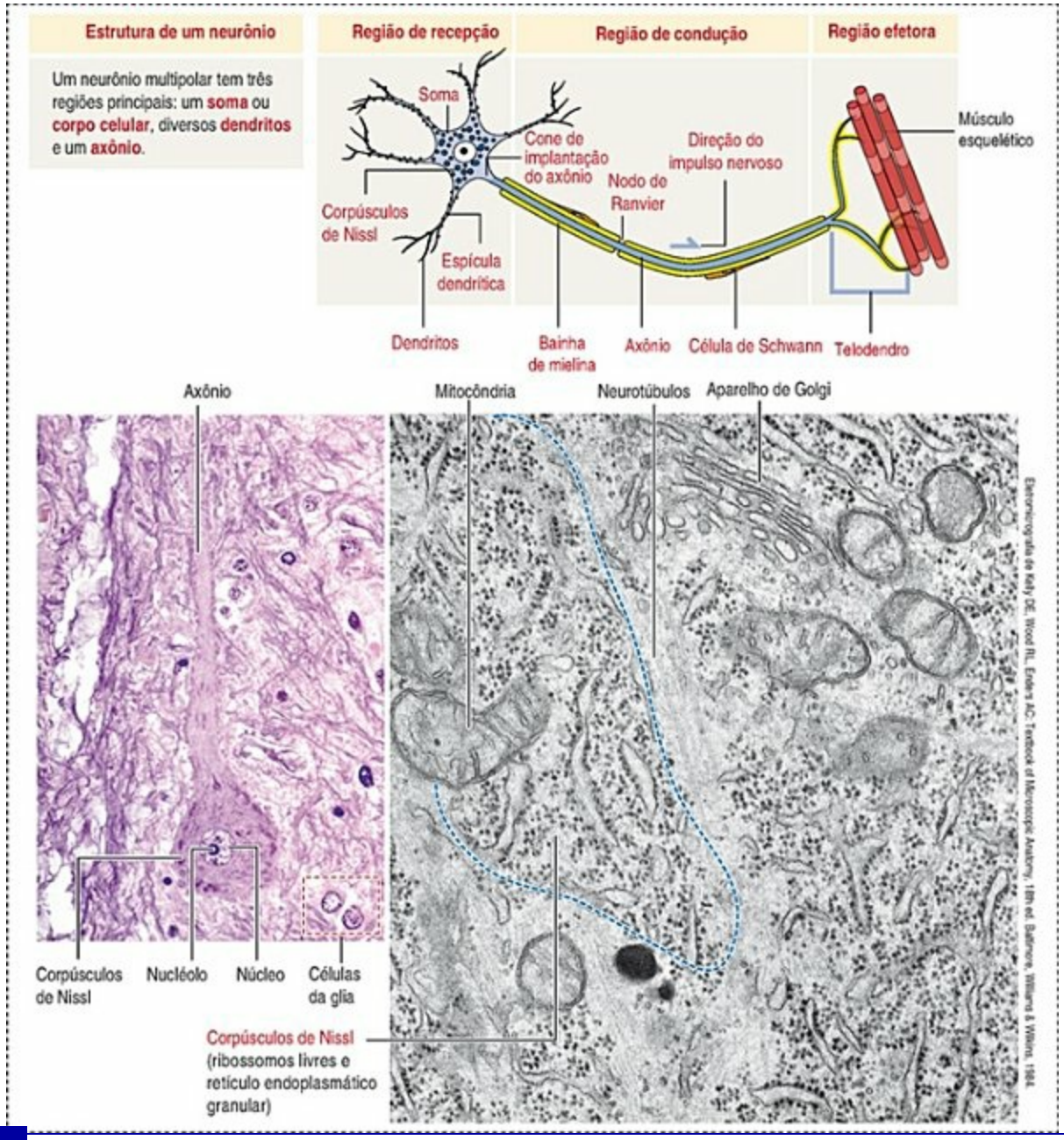


Figura 8-3 Componentes de um neurônio

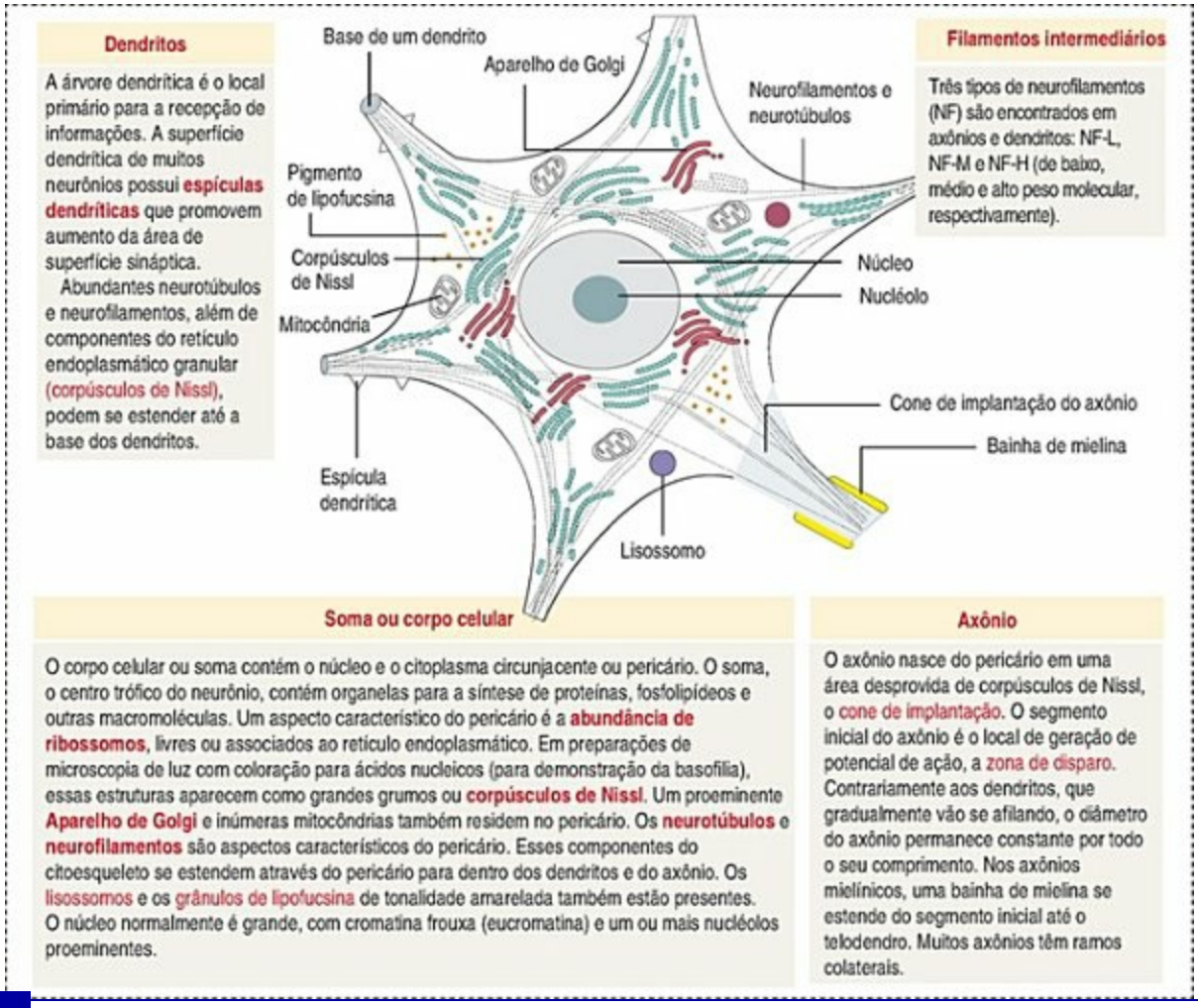


Figura 8-4 Componentes de um neurônio

O soma contém o núcleo e o seu citoplasma circundante (também denominado **pericário**; do grego *peri*, ao redor; *karyon*, núcleo).

Os dendritos são prolongamentos que surgem do soma como múltiplas ramificações arboriformes e formam, coletivamente, uma **árvore dendrítica**. Toda a superfície dos ramos dendríticos é coberta por pequenas protrusões denominadas **espículas dendríticas**. As espículas dendríticas estabelecem inúmeras conexões sinápticas axonais, como veremos mais adiante (Fig. 8-7).

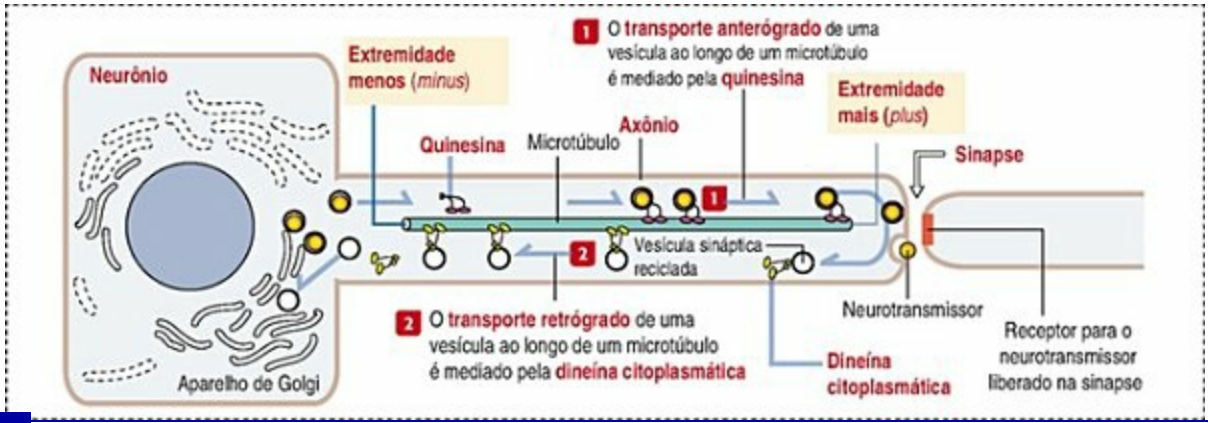


Figura 8-7 Transporte axonal

Os neurônios têm um **único axônio** originando-se a partir do soma no **cone de implantação** e terminando em uma arborização terminal, o **telodendro**. Cada ramo terminal do telodendro tem uma terminação dilatada, o **terminal sináptico** ou **botão sináptico**.

Note que, embora os dendritos e axônios se ramifiquem extensivamente, os axônios se ramificam em sua extremidade distal (o telodendro), enquanto os dendritos são múltiplas extensões do soma ou corpo celular.

A membrana plasmática do soma e da árvore dendrítica é especializada na **recepção** e **integração** de informações, enquanto o axônio é especializado na **transmissão** de informações na forma de um potencial de ação ou impulso nervoso.

Tipos de neurônios

Diferentes tipos de neurônios podem ser identificados com base no **número** e no **comprimento de prolongamentos que partem do soma** (Fig. 8-5).

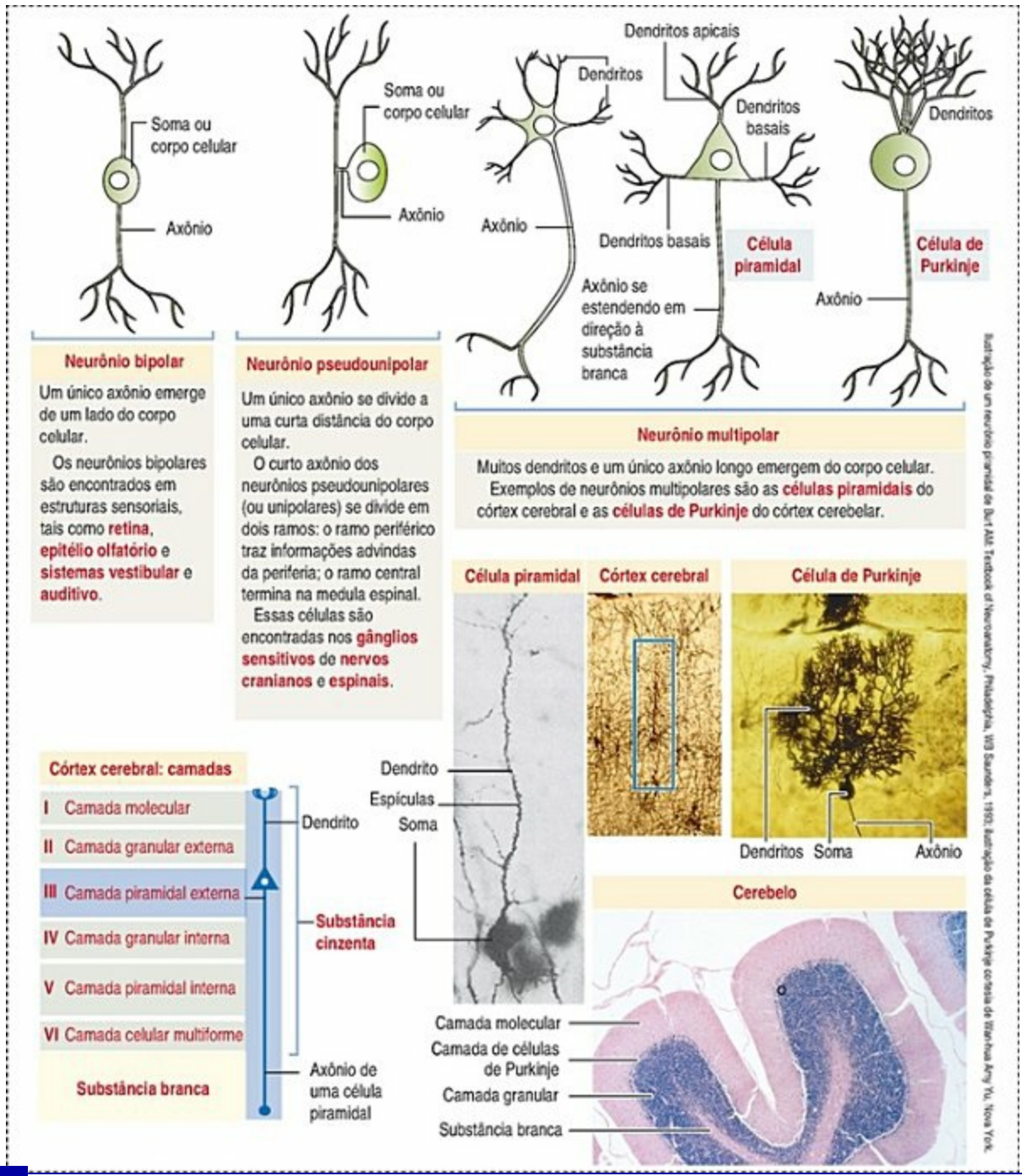


Figura 8-5 Tipos de neurônios: neurônios bipolar, pseudounipolar e multipolar

De acordo com o **número de prolongamentos**, os neurônios podem ser classificados como:

1. **Neurônios multipolares**, os quais apresentam **muitos prolongamentos** que partem de um soma com formato poligonal. Os prolongamentos incluem um único axônio e mais de um dendrito. Os neurônios multipolares são os mais abundantes no sistema nervoso. As células piramidais do córtex cerebral e as de Purkinje, bem como os neurônios do córtex cerebelar, são exemplos típicos.
2. Os **neurônios bipolares** têm **dois prolongamentos**. Tais neurônios são típicos dos sistemas visual, auditivo e vestibular.
3. Os **neurônios pseudounipolares** têm **apenas um único prolongamento curto**, que

parte do corpo celular, o qual está localizado nos gânglios sensitivos dos nervos cranianos e espinais. Sob o ponto de vista embriológico, os neurônios pseudounipolares derivam de neuroblastos bipolares, e os dois prolongamentos neuronais se fundem durante fases mais adiantadas do desenvolvimento (daí o prefixo **pseudo**).

Com base no **comprimento do axônio relativo à árvore dendrítica**, os neurônios multipolares podem ser subclassificados em (1) neurônios de **Golgi do tipo I**, quando o axônio se estende além dos limites da árvore dendrítica, e (2) neurônios de **Golgi do tipo II**, quando um axônio termina nas proximidades do corpo celular e não se estende além dos limites da árvore dendrítica. Pequenas **células estreladas** do córtex cerebral são células de Golgi do tipo II.

Designação dos grupos de neurônios e axônios

No SNC, neurônios relacionados sob os pontos de vista funcional e estrutural formam agregados denominados **núcleos**. Uma área chamada **neurópilo** pode ser encontrada dentro de um **núcleo** e entre os corpos celulares neuronais. O termo neurópilo designa uma área com dendritos compactados, ramos axonais com abundantes sinapses e células gliais.

Grupamentos de neurônios dispostos em uma camada formam um **estrato** ou **lâmina** (como no córtex cerebral). Quando os neurônios formam grupos longitudinais, esses grupos são designados **colunas**.

Feixes de axônios no SNC são chamados **tratos**, **fascículos** (**feixes**) ou **lemniscos** (p. ex., o trato óptico).

No SNP, um grupamento de neurônios forma um **gânglio**. Um gânglio pode ser **sensitivo** — como os gânglios da raiz dorsal e do nervo trigêmeo — ou **motor** — gânglio visceromotor ou autônomo. **Axônios derivados de um gânglio** estão organizados como **nervos**, **ramos** ou **raízes**.

Terminais sinápticos e sinapses

O **terminal sináptico** (Fig. 8-6) é especializado para a transmissão de uma mensagem química em resposta a um potencial de ação. A **sinapse** é a junção entre o **terminal pré-sináptico** de um axônio e uma **membrana pós-sináptica**, geralmente a superfície receptora de um dendrito.

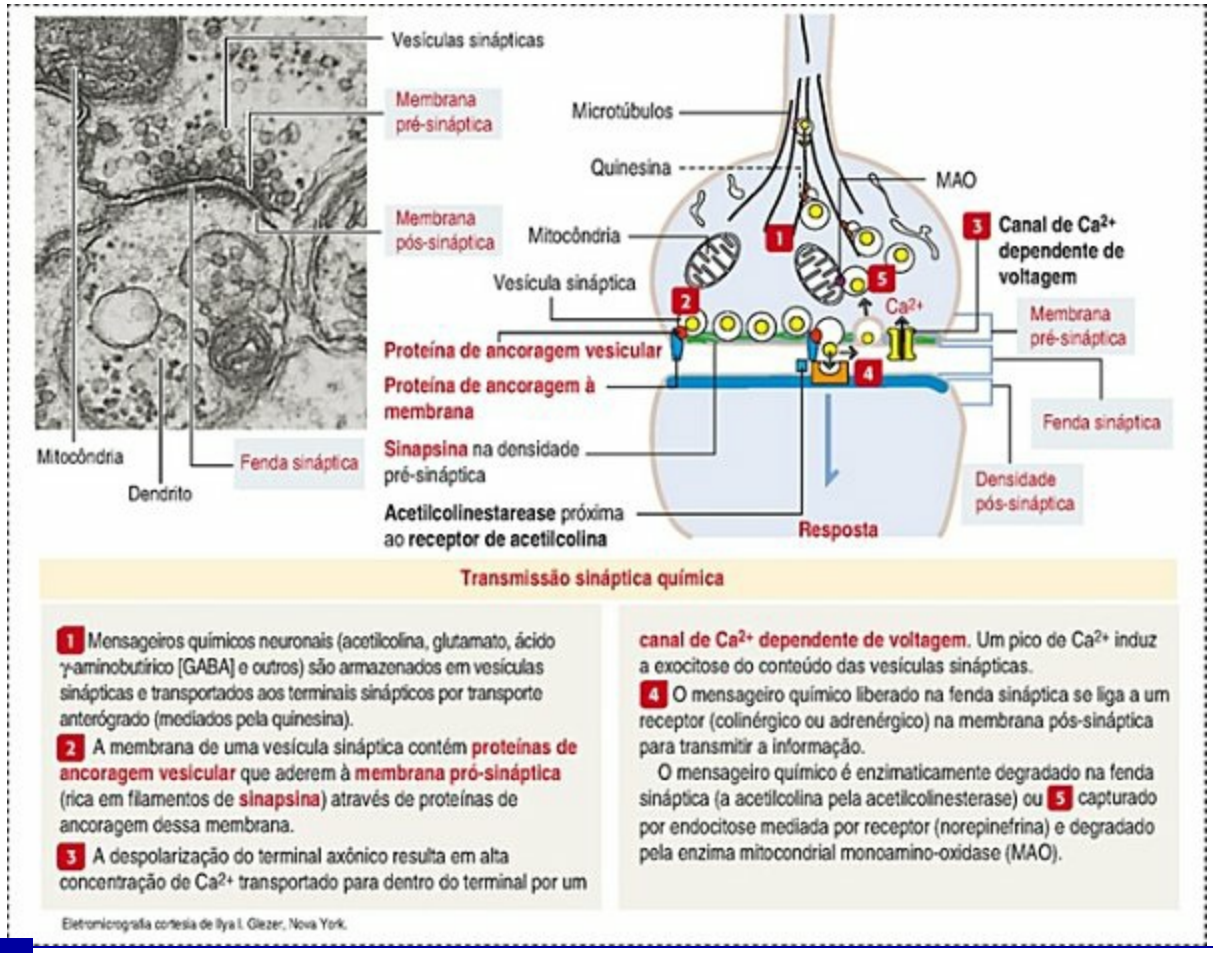


Figura 8-6 Transmissão sináptica

Os prefixos **pré** e **pós** referem-se à direção da transmissão sináptica: (1) **pré-sináptico** refere-se ao lado de transmissão (normalmente axonal); (2) **pós-sináptico** identifica o lado receptor (normalmente dendrítico ou somático, algumas vezes axonal). As membranas pré-sináptica e pós-sináptica estão separadas por um espaço, a **fenda sináptica**. Um material denso reveste a superfície interna dessas membranas, caracterizado por **densidades pré-sinápticas e pós-sinápticas**.

Os terminais pré-sinápticos contêm grande número de vesículas revestidas por membrana (com 40 a 100 nm de diâmetro), as **vesículas sinápticas**. Elas se originam no soma neuronal e são transportadas por proteínas motoras moleculares ao longo do axônio (**transporte axonal**) (Fig. 8-7). Cada vesícula contém um **neurotransmissor**. Os terminais pré-sinápticos contêm mitocôndrias, componentes do retículo endoplasmático agranular, microtúbulos e poucos neurofilamentos.

As sinapses são classificadas por sua **localização no neurônio pós-sináptico** (Fig. 8-8) como se segue:

1. Sinapses **axoespinosas** são terminais axônicos voltados para uma espícula dendrítica.
2. Sinapses **axodendríticas** são terminais axônicos sobre a haste de um dendrito.
3. Sinapses **axossomáticas** são terminais axônicos sobre o soma de um neurônio.
4. Sinapses **axoaxônicas** são terminais axônicos terminando sobre terminais axônicos.

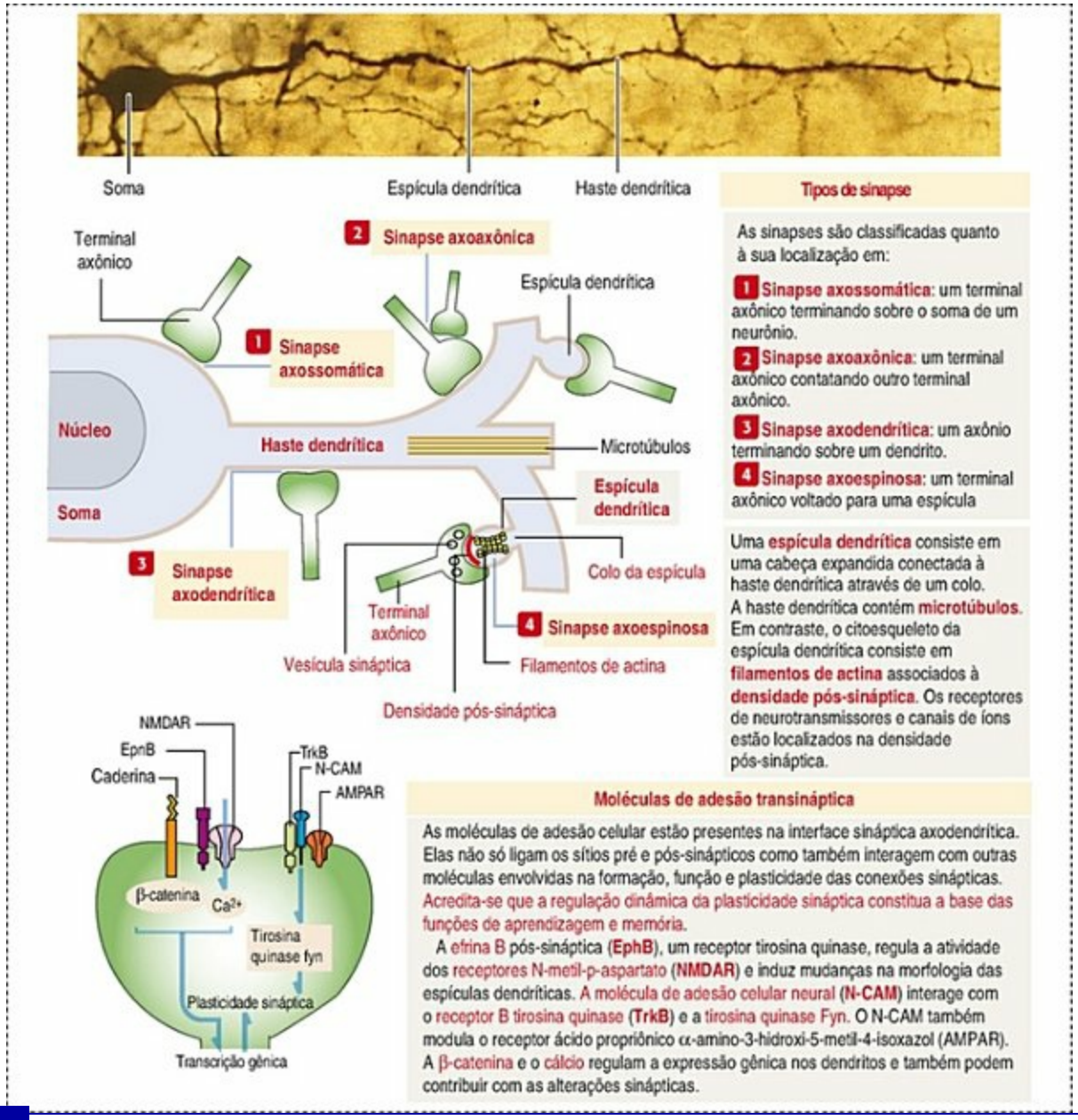


Figura 8-8 Tipos de sinapse

Significado clínico: transporte axonal do vírus da raiva

A função do citoesqueleto axonal e das proteínas motoras (quinesina e dineína citoplasmática; Fig. 8-7) foi discutida na seção Citoesqueleto do Capítulo 1, Epitélio. Daremos ênfase novamente ao transporte bidirecional de moléculas ao longo do axônio: o **transporte axonal anterógrado** de neurotransmissores, **mediado pela quinesina** — ou seja, do corpo celular em direção aos terminais axonais —, e o **transporte axonal retrógrado mediado pela dineína citoplasmática**, de fatores de crescimento e para reciclagem de componentes do terminal axônico — ou seja, dos terminais axônicos para o corpo celular (**Quadro 8-D**).

Quadro 8-D Neurotransmissores

• A chegada de impulsos nervosos promove modificações focais no **potencial de repouso da membrana** do neurônio,

que se espalham ao longo da membrana dos dendritos e do soma.

A informação é conduzida ao longo dos prolongamentos como excitação elétrica (**despolarização**) gerada através da membrana celular.

- Quando o potencial de repouso da membrana diminui, um **nível limiar** é atingido, os **canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem** se abrem, o Ca^{2+} penetra na célula e, naquele ponto, o potencial de repouso é invertido: o interior se torna positivo em relação ao lado externo.
- Em resposta a essa inversão, os **canais de Na^{+}** se fecham e se mantêm fechados por um período de aproximadamente 1 a 2 ms (o **período refratário**). A despolarização também causa a abertura dos **canais de K^{+}**, através dos quais o K^{+} sai da célula, repolarizando, assim, a membrana.
- Os contatos entre neurônios ou **sinapses** são especializados para transferência excitatória em uma única direção. A comunicação interneuronal ocorre na **junção sináptica**, o local de comunicação especializada entre o terminal axônico de um neurônio e o dendrito de outro.
- Quando um potencial de ação alcança o terminal axônico, um mensageiro químico ou **neurotransmissor** é liberado para provocar uma resposta apropriada.

O transporte axonal é importante na patogênese de doenças infecciosas neurológicas. Por exemplo, o **vírus da raiva** introduzido pela mordida de um animal raivoso se replica no tecido muscular em 2 a 16 semanas ou mais. Após ligação com o **receptor de acetilcolina**, as partículas virais são mobilizadas pelo **transporte axonal retrógrado** até o corpo celular de neurônios que inervam o músculo afetado. O vírus da raiva continua a se replicar dentro de neurônios afetados e, após a eliminação dos vírions por brotamento, são internalizados pelos terminais de neurônios adjacentes. A subsequente disseminação do vírus da raiva ocorre no SNC. A partir do SNC, o vírus rábico é transportado pelo **transporte axonal anterógrado** pelos nervos periféricos até as glândulas salivares. O vírus entra na saliva para ser transmitido pela mordida. Dolorosos **espasmos dos músculos da garganta durante a deglutição** são responsáveis pela **hidrofobia** (aversão à ingestão de água).

O transporte axonal retrógrado, para o SNC, da **toxina tetânica** — uma protease produzida pela forma em esporo vegetativo da bactéria *Clostridium tetani* após penetrar em local ferido — bloqueia a liberação de mediadores inibitórios nas sinapses espinais. Contração espasmódica dos músculos da mandíbula (conhecida como **trismo**), reflexos exagerados e insuficiência respiratória são achados clínicos característicos.

Glia: o “tecido conjuntivo” do SNC

As células gliais (do grego *glia*, cola) são mais numerosas que os neurônios e retêm a capacidade proliferativa. A maioria dos tumores cerebrais, benignos ou malignos, é de origem glial. Quando o SNC é danificado, as células gliais se mobilizam, realizam uma

limpeza geral dos resíduos e fecham a área local, levando posteriormente a uma "cicatriz glial" (gliose), a qual interfere na regeneração neuronal.

As células gliais incluem (1) os **astrócitos**, derivados do **neuroectoderma**; (2) os **oligodendrócitos**, derivados do **neuroectoderma**; e (3) a **micróglia**, derivada do **mesoderma**.

Ao contrário dos neurônios, as células gliais não propagam potenciais de ação e seus prolongamentos não recebem nem transmitem sinais elétricos. A **função das células gliais** é **fornecer aos neurônios um suporte estrutural e manter condições locais para a função neuronal**.

Astrócitos

Os astrócitos são observados no SNC e divididos em duas categorias: (1) **astrócitos fibrosos** e (2) **astrócitos protoplasmáticos**.

Os **astrócitos fibrosos** são encontrados predominantemente na **substância branca** e têm longos prolongamentos delgados com poucas ramificações. Os **astrócitos protoplasmáticos** residem predominantemente na **substância cinzenta** e têm prolongamentos mais curtos, com muitas ramificações curtas. Os prolongamentos astrocíticos terminam em expansões denominadas **pés terminais** (Fig. 8-9).

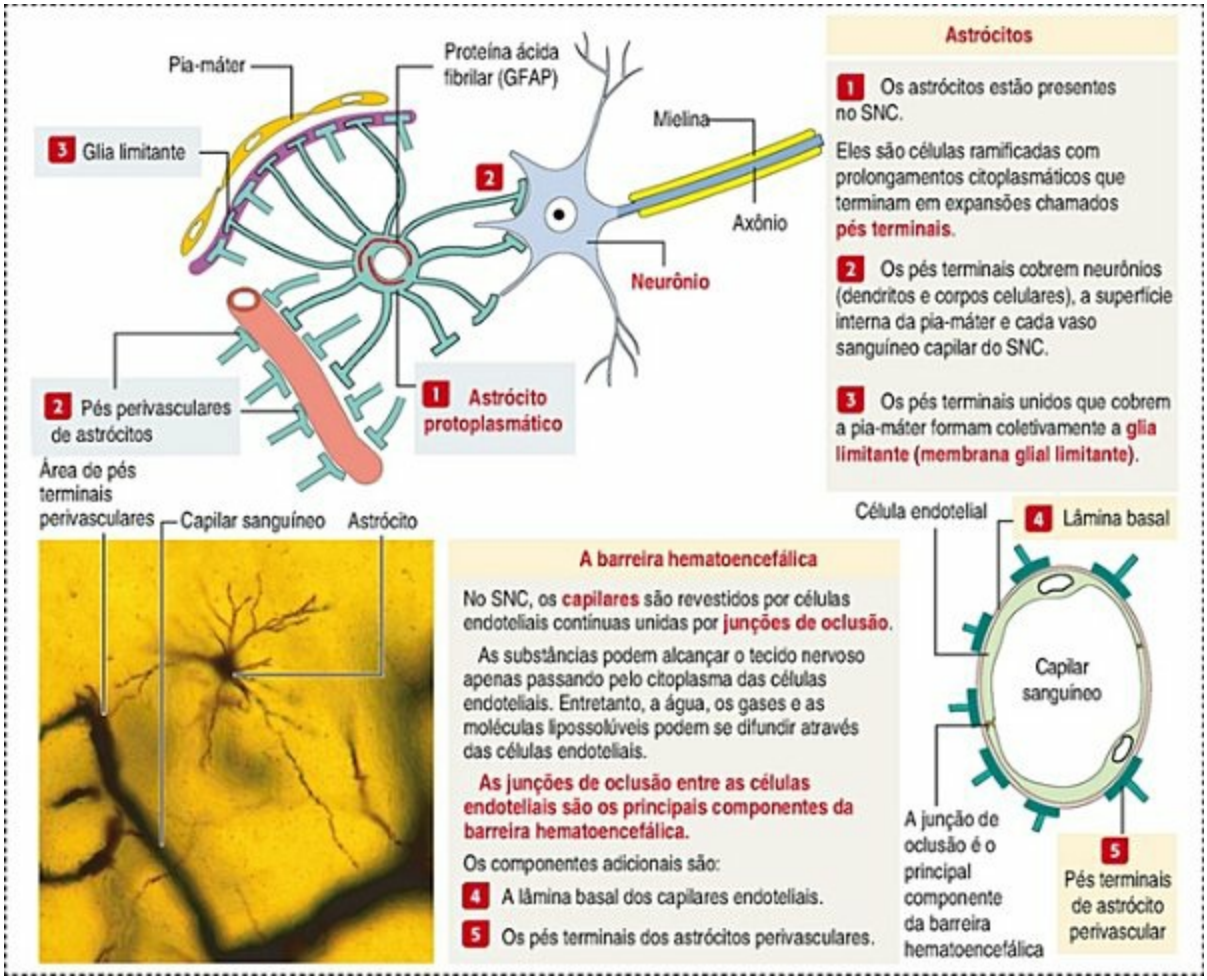


Figura 8-9 Astrócitos

Uma das características distintivas dos astrócitos é a presença de grande número de **filamentos gliais** (**proteína ácida fibrilar glial**, uma classe de filamentos intermediários estudados no Cap. 1, Epitélio). A proteína ácida fibrilar glial é um valioso marcador para a identificação de astrócitos pela imuno-histoquímica. Os núcleos dos astrócitos são grandes, ovoides e palidamente corados.

A maioria dos capilares do encéfalo e a superfície interna da pia-máter são completamente circundados por **pés terminais astrocíticos** (Fig. 8-9), formando a **glia limitante** (também chamada membrana glial limitante). A íntima associação dos astrócitos e capilares do encéfalo sugere uma função na regulação do metabolismo encefálico.

Os astrócitos envolvem neurônios e prolongamentos neuronais em áreas desprovidas de bainha de mielina, formando a matriz estrutural para o sistema nervoso.

Oligodendrócitos e células de Schwann: mielinização

Os oligodendrócitos são menores do que os astrócitos e seus núcleos são irregulares e densamente corados. O citoplasma contém um extenso Aparelho de Golgi, muitas mitocôndrias e grande número de microtúbulos. Uma função dos oligodendrócitos é a **mielinização axonal**.

Os prolongamentos de oligodendrócitos envolvem os axônios e formam uma cobertura semelhante a uma bainha (Fig. 8-10). **A formação dessa bainha é semelhante à das células de Schwann nos nervos periféricos**.

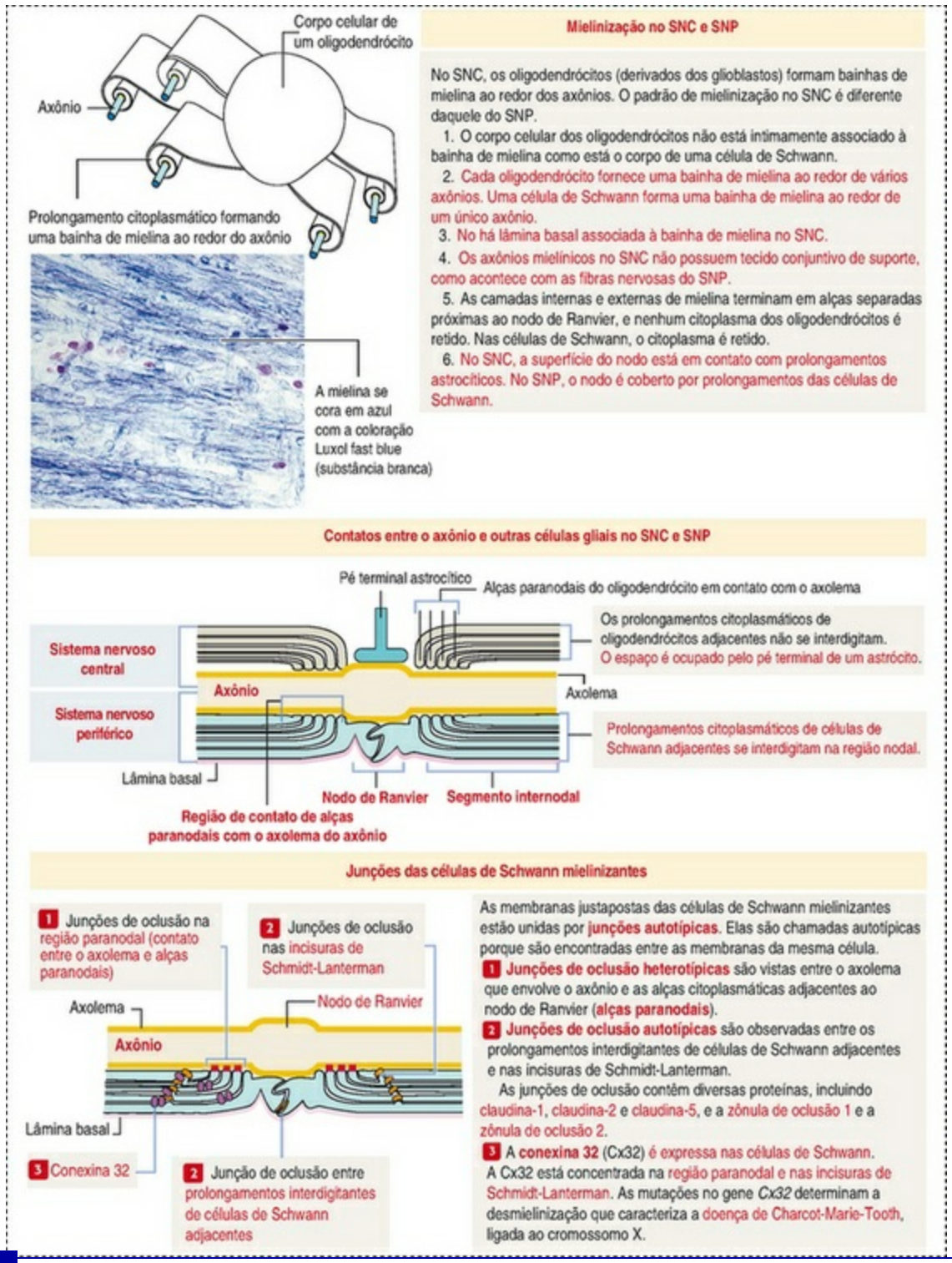


Figura 8-10 Oligodendrócitos e nodos de Ranvier no SNC e SNP

As bainhas de mielina se estendem dos segmentos iniciais de axônios até os seus ramos terminais. Os segmentos de mielina formada por prolongamentos de oligodendrócitos individuais são denominados **internodos**. Os espaços periódicos entre os internodos são os **nodos de Ranvier**.

Um único oligodendrócito tem muitos prolongamentos que podem formar 40 a 50 internodos. Os nodos de Ranvier são segmentos descobertos do axônio entre os segmentos internodais de mielina. Essa região contém alta concentração de canais de sódio dependente de voltagem, essenciais para a **condução saltatória** do potencial de ação. Durante a condução saltatória nos axônios mielínicos, o **potencial de ação** "salta"

de um nodo para outro mais próximo.

Durante a formação da bainha de mielina, um prolongamento citoplasmático do oligodendrócito se enovela ao redor do axônio e, após uma volta completa, a superfície externa da membrana da célula glial faz contato consigo mesma, formando o **mesaxônio interno** (Fig. 8-11).

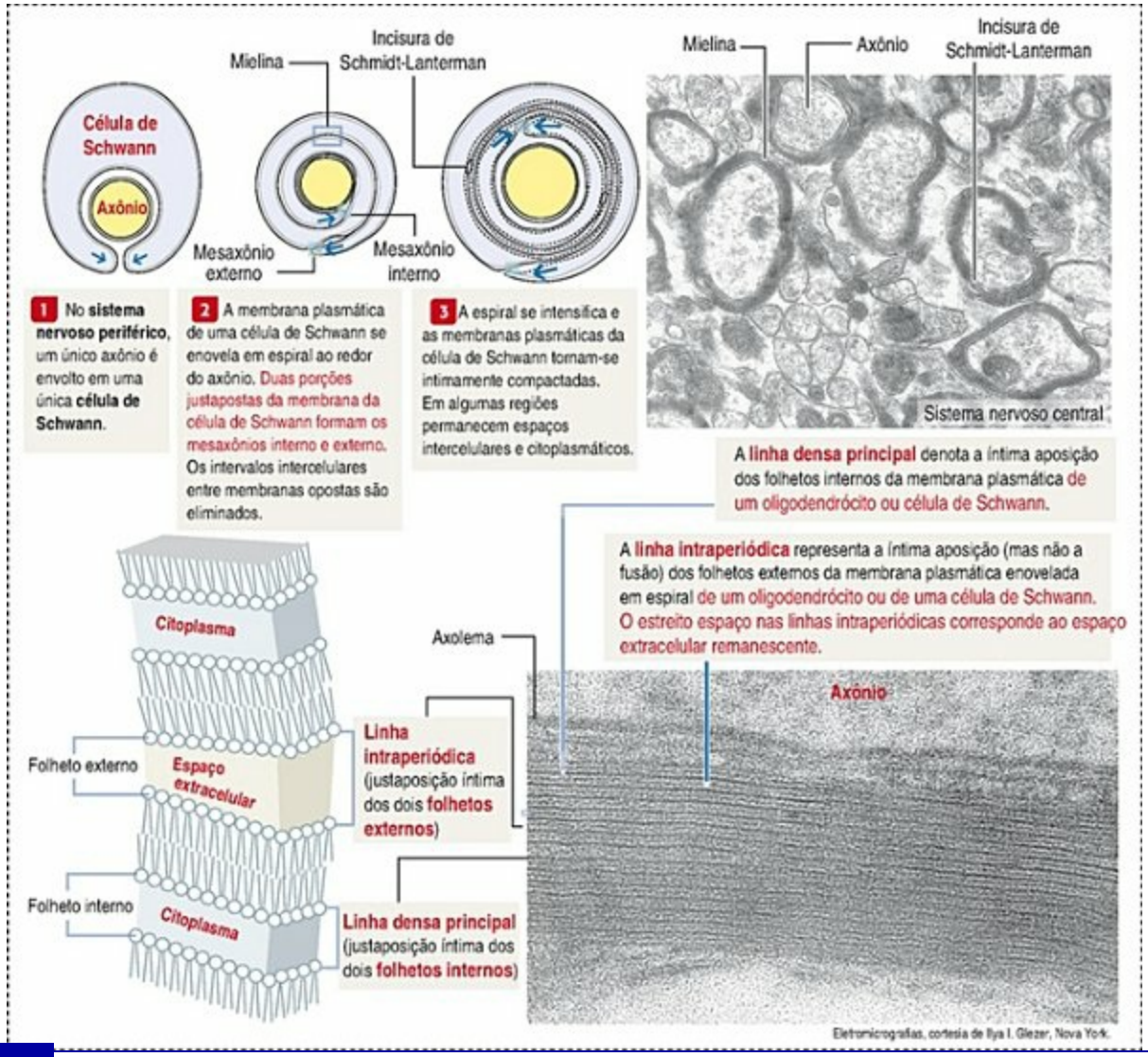


Figura 8-11 Mielinização

À medida que o prolongamento do oligodendrócito continua a se espiralar ao redor do axônio, as superfícies externas se fundem para formar a primeira **linha intraperiódica**. Ao mesmo tempo, o citoplasma é empurrado do espaço intracelular (semelhante a uma pasta de dente saindo de um tubo), e as superfícies citoplasmáticas se fundem para formar a primeira **linha densa principal**.

A espiralização continua até que o axônio seja revestido com várias voltas. A fusão alternada das superfícies citoplasmáticas e das superfícies externas da membrana resulta em espiral dupla interdigitada (Fig. 8-11), uma de **linhas intraperiódicas** (superfícies externas fundidas, contendo espaço extracelular remanescente) e uma de **linhas densas principais** (superfícies citoplasmáticas fundidas).

A linha densa principal termina quando as superfícies da membrana se separam para englobar o citoplasma na superfície da bainha (a **língua**) e a linha intraperiódica termina à medida que a língua se afasta da bainha. As **incisuras de Schmidt-Lanterman** são vistas em cortes longitudinais das fibras nervosas mielínicas no SNC e SNP. Elas correspondem a áreas de citoplasma residual.

À medida que a bainha de mielina se aproxima da região do nodo de Ranvier, um outro anel de citoplasma separa as superfícies citoplasmáticas da membrana plasmática. Essas línguas fazem contato com o **axolema**, ou seja, a membrana plasmática do axônio, na região paranodal. Os axônios se ramificam para formar colaterais em um nodo de Ranvier.

Os prolongamentos interdigitantes justapostos das células de Schwann mielinizantes e as incisuras de Schmidt-Lanterman são unidos por **junções de oclusão**. Elas são chamadas de **junções de oclusão autotípicas** porque unem membranas plasmáticas da **mesma** célula. **Junções de oclusão heterotípicas** são vistas entre o axolema (envolvendo o axônio) e as alças citoplasmáticas paranodais das células de Schwann adjacentes ao nodo de Ranvier.

As junções de oclusão contêm **claudinas** (claudina-1, claudina-2 e claudina-5) e **proteínas** (ZO-1 e ZO-2) de **zônulas de oclusão** (ZO) (Fig. 8-10). As junções de oclusão (1) estabilizam envoltórios de mielina recém-formados durante o desenvolvimento do tecido nervoso, (2) agem como uma barreira de permeabilidade seletiva e (3) restringem os movimentos de lipídios e proteínas entre os domínios de membrana específicos.

A **conexina 32** (Cx32) é encontrada nas células de Schwann. A Cx32 não forma junções comunicantes com outras células de Schwann. Em vez disso, a Cx32 predomina nas membranas paradonais e nas incisuras de Schmidt-Lanterman, formando canais intercelulares, ligando porções da mesma célula. Mutações no gene Cx32 promovem a **doença de Charcot-Marie-Tooth ligada ao cromossomo X**, uma doença desmielinizante do SNP caracterizada pela perda progressiva das funções motoras e sensitivas dos membros distais (**Quadro 8-E**).

Quadro 8-E Doença de Charcot-Marie-Tooth

- A doença de Charcot-Marie-Tooth é uma doença hereditária comum e heterogênea que afeta o SNP. A doença é mais frequentemente uma síndrome autossômica dominante, porém, sob o ponto de vista genético, é uma doença heterogênea.
- A forma mais frequente é a doença de Charcot-Marie-Tooth do tipo I, uma **polineuropatia desmielinizante** (com redução da velocidade de condução nervosa) causada por mutações que afetam componentes da mielina. A doença de Charcot-Marie-Tooth do tipo 2 é uma **polineuropatia axonal** (com velocidade de condução nervosa normal) determinada por defeitos no transporte axonal (mutação de uma quinesina), no transporte de membranas e na síntese proteica.

- A **proteína zero da mielina** (**PZM**) é um membro da superfamília imunoglobulina com dupla função: **compactação da mielina** e **sinalização celular**. A mielina em pacientes com mutações no gene *PZM* é menos compacta por causa de um defeito predominante no domínio extracelular do PZM, responsável pela manutenção da união das duas membranas. As mutações no gene *PZM* causam as variantes clínicas e genéticas da doença de Charcot-Marie-Tooth dos tipos 1B e 2.
- Uma **duplicação** do gene da *proteína periférica da mielina 22* (*PPM22*) provoca a **doença Charcot-Marie-Tooth do tipo 1A, o mais comum da referida doença**.

Mielina: proteína e componentes lipídicos

A mielina no SNC e SNP é semelhante em composição proteica e lipídica de modo geral, exceto que a mielina no SNP contém mais esfingomielina e glicoproteínas. Três proteínas são particularmente relevantes (Fig. 8-12): a **proteína básica da mielina** (**MBP**, ***myelin basic protein***), a **proteína proteolipídica** (**PLP**) e a **proteína zero de mielina** (**PZM**).

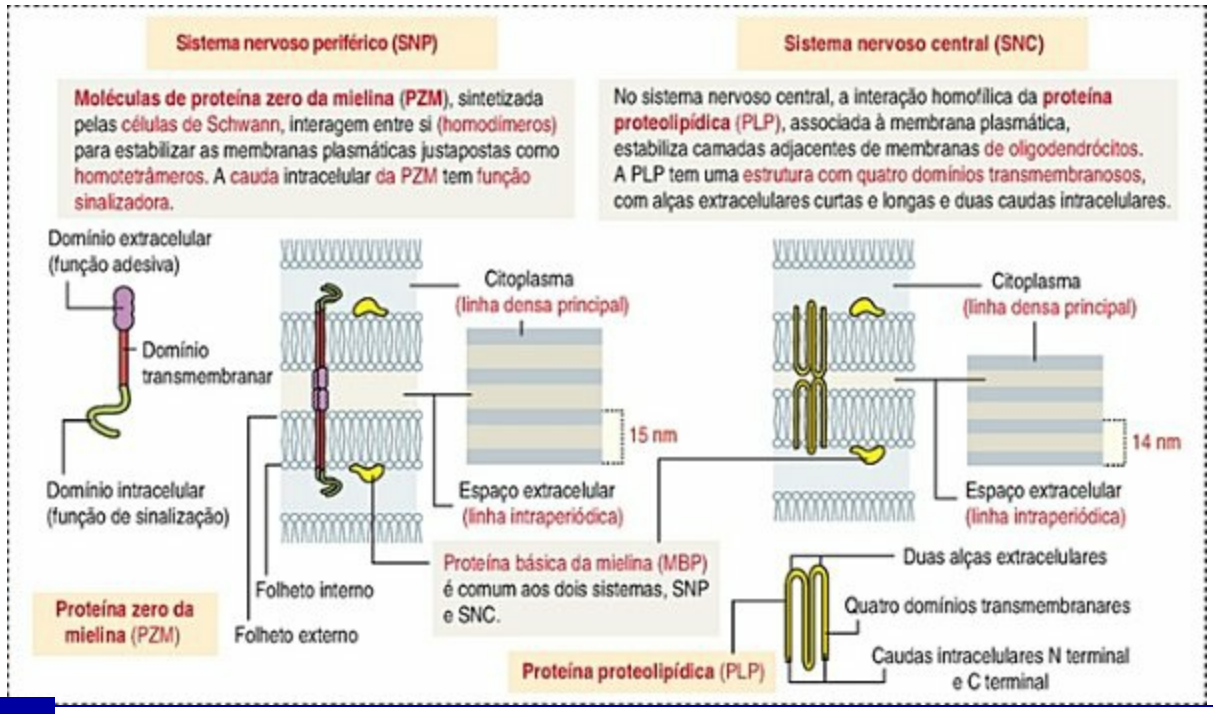


Figura 8-12 Estrutura da mielina

A MBP é uma proteína citosólica, ligada à membrana plasmática, presente tanto na mielina do SNC quanto do SNP. A PLP é uma proteína com quatro domínios transmembranares encontrada somente na mielina do SNC. A PLP desempenha uma função significativa no desenvolvimento neural e é um componente estrutural da mielina. Uma mutação do gene *PLP* e sua transcrição alternativa como proteína DM20 causa a doença de **Pelizaeus-Merzbacher**, uma neuropatia desmielinizante ligada ao cromossomo X na qual os homens afetados têm redução de substância branca e no

número de oligodendrócitos. As características mais comuns da doença de Pelizaeus-Merzbacher são olhos oscilantes e retardo físico e mental.

A proteína predominante na mielina do SNP é a **PZM**, um equivalente funcional da PLP no SNC. O domínio extracelular de duas proteínas PZM se estende para o espaço extracelular, para estabelecer interações homofílicas com um par semelhante de moléculas PZM em uma membrana oposta. A estrutura **homotetramérica** fornece adesão intermembranar essencial para a compactação de mielina (Fig. 8-13). O domínio intracelular da PZM participa de uma cascata de sinalização que regula a mielinogênese. No SNC, as PLPs associadas à membrana plasmática interagem entre si e têm função estabilizadora semelhante.

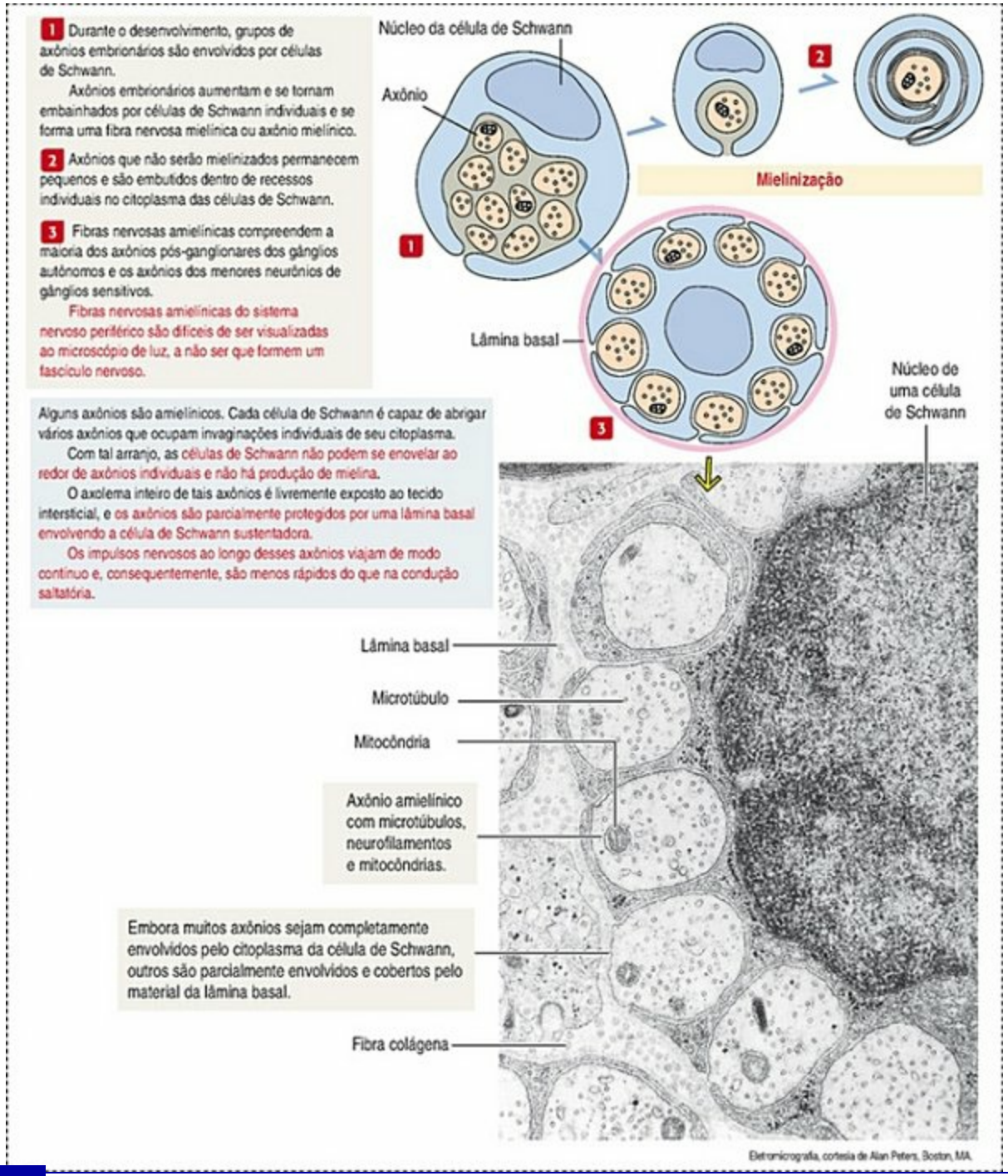


Figura 8-13 Desenvolvimento de fibras nervosas mielínicas e amielínicas

As proteínas de mielina são fortes antígenos com uma função em doenças autoimunes, tais como **esclerose múltipla** no SNC e **síndrome de Guillain-Barré** no SNP.

Alguns axônios do SNP são amielínicos (Fig. 8-13). Uma célula de Schwann pode acomodar diversos axônios em invaginações citoplasmáticas individuais e a mielina não é produzida.

Significado clínico: doenças desmielinizantes

A integridade da mielina, mas não do axônio, é perturbada em **doenças desmielinizantes** que afetam a **sobrevivência de oligodendrócitos** ou a **integridade da bainha de mielina**.

As doenças desmielinizantes podem ser (1) **imunomediadas**, (2) **hereditárias**, (3) **metabólicas** e (4) **induzidas por vírus**.

As **doenças desmielinizantes imunomediadas** incluem a **esclerose múltipla** e as **doenças desmielinizantes monofásicas** (p. ex., a **neurite óptica**).

A **esclerose múltipla** (Fig. 8-14) é caracterizada como disfunção clinicamente recorrente ou disfunção neurológica cronicamente progressiva, causada por múltiplas áreas de desmielinização no SNC, em particular no **encéfalo**, nos **nervos ópticos** e na **medula espinal**. A origem imunomediada da esclerose múltipla é sustentada por aumento da imunoglobulina G (IgG) no líquido cerebrospinal (LCE) e anormalidades da função das células T. Um achado patológico característico é a **placa de esclerose múltipla**, uma lesão de desmielinização da substância branca, onde o alvo primário é a bainha de mielina e os oligodendrócitos.

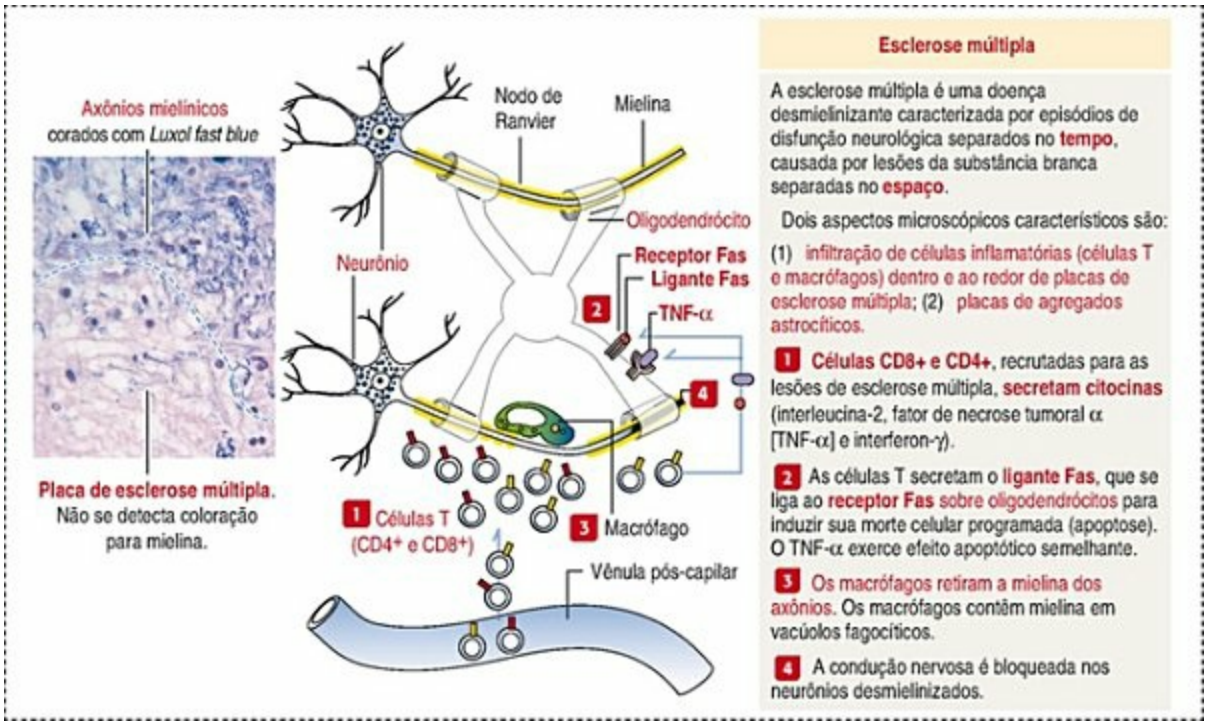


Figura 8-14 Patogênese da esclerose múltipla

Uma alteração por **desmielinização hereditária** é a **adrenoleucodistrofia**, na qual a **desmielinização progressiva** está associada à **disfunção do córtex suprarrenal**. A forma ligada ao cromossomo X dessa doença é causada por mutação de um gene que codifica uma proteína da membrana de **peroxissomas**. Um defeito nesse gene conduz ao acúmulo de **ácidos graxos de cadeia muito longa** (**VLCFAs**) no soro (discutido em Peroxissomas, no Cap. 2, Glândulas Epiteliais).

Doenças **desmielinizantes de causa metabólica** incluem a **mielinólise pontina central**, uma síndrome na qual a disfunção neurológica é observada em consequência da rápida correção de hiponatremia em indivíduos com uso abusivo de bebida alcoólica ou má nutrição. Um achado patológico típico é a presença de **lesões desmielinizantes simétricas na ponte**.

A **deficiência de vitamina B_{12}** resulta na desmielinização de axônios no SNC (na medula espinal, em particular) e no SNP.

A **desmielinização induzida por vírus** pode ser observada na **encefalopatia multifocal progressiva**, causada por infecção viral oportunista dos oligodendrócitos em pacientes com imunodeficiência.

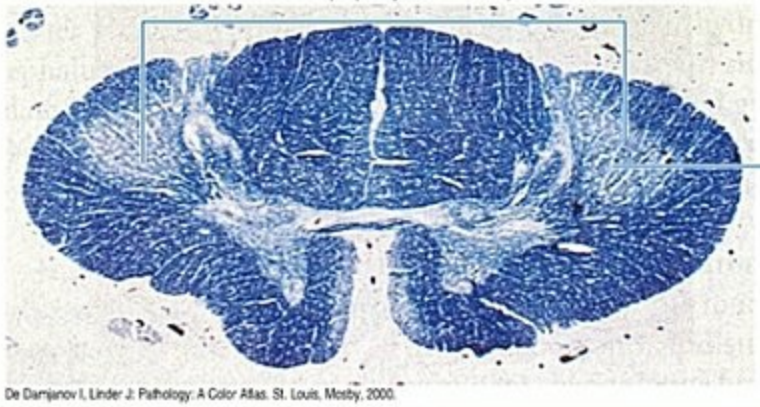
Significado clínico: doenças neurodegenerativas

Processos degenerativos de grupos específicos de neurônios do encéfalo causam alterações de movimento, síndromes de demência e perturbações vegetativas. As doenças neurodegenerativas incluem:

1. **Esclerose lateral amiotrófica** (Fig. 8-15), uma doença neurodegenerativa caracterizada pela degeneração progressiva de neurônios motores, iniciando com fraqueza moderada em um dos membros e progredindo até grave paralisia (distúrbios de deglutição e alterações respiratórias), levando à morte em cerca de três anos. Amiotrófica refere-se à atrofia muscular. A esclerose lateral refere-se à resistência à palpação das colunas laterais da medula espinal. A causa é desconhecida. Nos poucos casos familiares, uma mutação no gene da **superóxido-dismutase** dependente de cobre e zinco (***SOD1***) tem sido observada.
2. **Doença de Alzheimer**, doença neurodegenerativa mais comum, é uma progressiva demência cortical que afeta a linguagem, a memória e a visão, bem como a emoção ou a personalidade. As lesões predominantes são: (1) acúmulo de placas contendo **peptídeo β-amiloide** (**Aβ**) no espaço extracelular, (2) **emaranhados neurofibrilares** no citoplasma de neurônios velhos e (3) progressiva **falha sináptica hipocampal** em correlação ao declínio cognitivo na doença de Alzheimer. Além disso,

lesão vascular (**isquemia**) e **inflamação no parênquima** (micróglia ativada e astrócitos reativos) aumentam os efeitos das placas contendo o peptídeo Aβ no encéfalo.

Perda simétrica de fibras mielínicas em corte de medula espinal (tratos cerebroespinais cruzados) de paciente com esclerose lateral amiotrófica. A preparação foi corada para mielina.



De Damjanov I, Linder J: Pathology: A Color Atlas. St. Louis, Mosby, 2000.

A **esclerose lateral amiotrófica** (ELA; também conhecida como **doença de Lou Gherig**) é uma grave doença caracterizada pela **progressiva degeneração de neurônios motores do tronco cerebral e da medula espinal.**

O termo amiotrófica refere-se à **atrofia muscular**. A esclerose lateral refere-se à **resistência à palpação das colunas laterais da medula espinal** em indivíduos necropsiados. A esclerose lateral é causada por número aumentado de astrócitos (**glicose astrocítica**) após a degeneração e perda de neurônios motores.

A ELA é uma doença dos neurônios motores de ordem familiar em 5% a 10% dos casos. O restante se considera como sendo esporádico. Mutações no gene que codifica a **superóxido dismutase 1 (SOD1)** respondem por 20% dos casos familiares de ELA. Os 80% restantes são causados por mutações de outros genes.

A SOD1 é uma enzima que requer cobre para catalisar a conversão de radicais superóxido tóxicos em peróxido de hidrogênio e oxigênio.

Os efeitos tóxicos da SOD1 mutante resultam na desorganização de filamentos intermediários (NF-L, NF-M e NF-H; Fig. 8-4), anormalidades mitocondriais e apoptose de neurônios motores.

A autoimunidade pode ter um papel na patogênese da ELA. Pacientes com ELA esporádica têm anticorpos contra canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem, os quais podem interferir na regulação do Ca^{2+} intracelular, conduzindo à degeneração dos neurônios motores. Entretanto, a imunoterapia não tem sido eficaz em pacientes com ELA.

Os sinais clínicos aparentes são os reflexos tendinosos hiperativos, o sinal de Hoffman (reflexo digital: flexão da falange terminal do polegar após o pinçamento da unha), o sinal de Babinski (extensão do hálux [dedão do pé] e abdução de outros dedos do pé após a estimulação plantar) e clono (do grego *klonos*, agitação; contração e relaxamento rápidos e sucessivos de um músculo).

Figura 8-15 Esclerose amiotrófica lateral

As placas e os emaranhados levam à perda neuronal e de substância branca. A Figura 8-16 e o **Quadro 8-F** resumem os principais eventos moleculares observados no cérebro de pacientes com a doença de Alzheimer, em particular a formação de **placas amiloides**. A desproporção entre a produção e a remoção e o acúmulo de peptídeo A**β** pode ser o fator inicial da doença de Alzheimer.

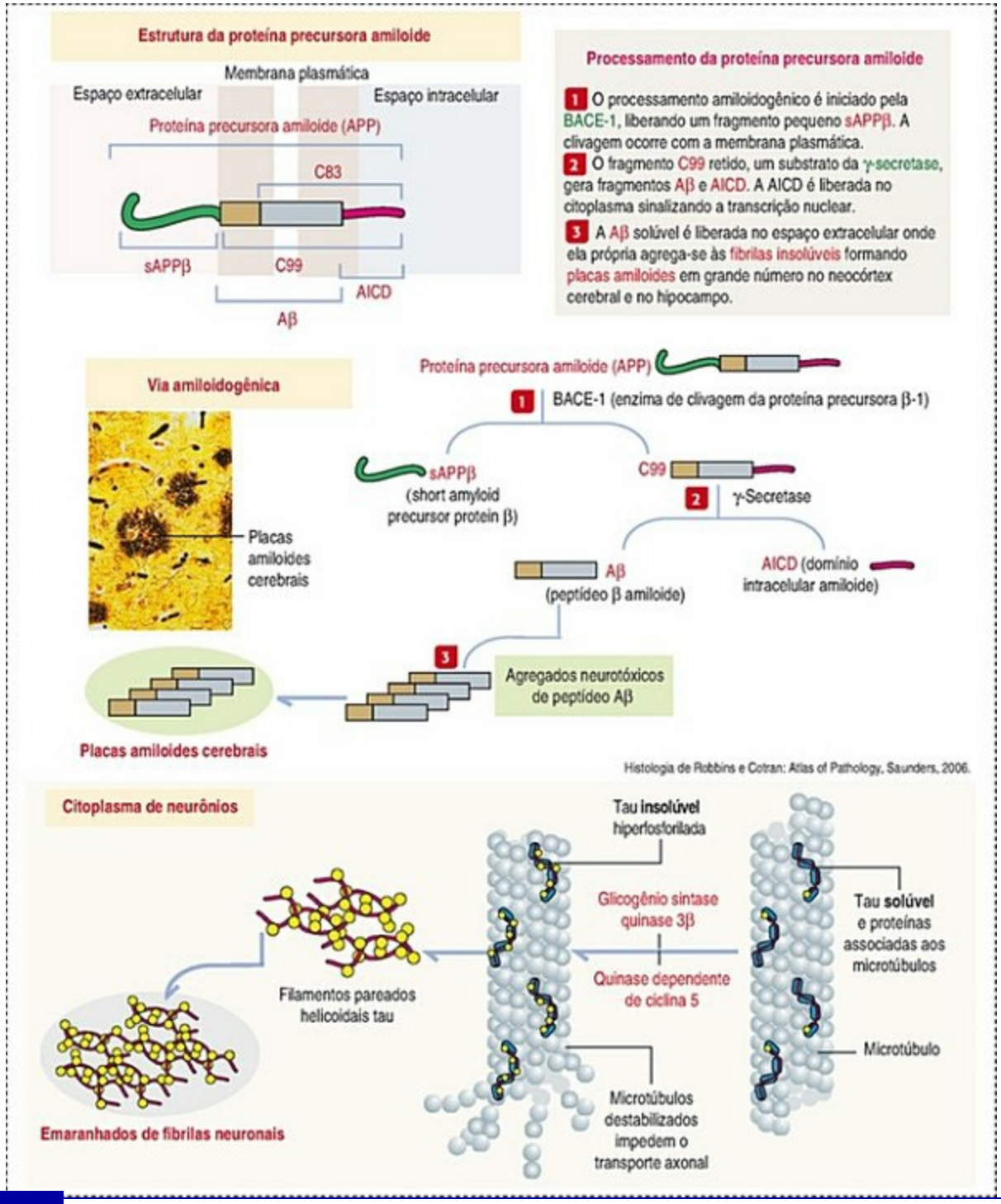


Figura 8-16 Doença de Alzheimer

Quadro 8-F Proteína precursora amiloide: secretases e proteínas da família ADAM são *sheddases*

- A proteína amiloide β é produzida por endoproteólise da **proteína precursora amiloide** (**APP**), uma proteína única transmembrana semelhante a receptor. Isso é alcançado por uma clivagem sequencial do APP pelo complexo enzimático designado α, β e γ-secretases (Fig. 8-16).
- Três enzimas com atividade secretase α são **ADAM9**, **ADAM10** e **ADAM17** (também conhecida como enzima conversora do fator de necrose tumoral). No Capítulo 1, Epitélio, discutimos a estrutura e a função da família ADAM (uma enzima da família da **d**esintegrina e **m**etaloproteinase).
- A γ-secretase consiste em um complexo de enzimas compostas por presenilina 1 ou 2, nicastrina, defeito na faringe

anterior e presenilina 2.

- As secretases e ADAMs são *sheddases*. Eles estão envolvidos na **regulação da proteólise intramembranar**: proteínas de membrana mudam primeiro seus **ectodomínios** pelas proteases ancoradas à membrana (*sheddases*), liberando os domínios extracelulares. Dessa maneira, o fragmento da membrana retido pode ser clivado nos domínios transmembrana para liberar peptídeos hidrofóbicos (tal como amiloide β) no espaço extracelular. A secretase α (composta por membros da família ADAM) ou a secretase β (também chamada **e**nzima **A**PP de **c**livagem sítio β, **BACE,** Fig. 8-16) estão envolvidas na mudança do ectodomínio de APP.

Os emaranhados neurofibrilares nos neurônios piramidais são típicos da doença de Alzheimer e outras doenças neurodegenerativas chamadas de **tauopatias**. As alterações na função estabilizadora da **tau**, uma proteína associada a microtúbulos, resulta no acúmulo de pares torcidos de tau em neurônios. Em neurônios normais, a **tau solúvel** promove a união e a estabilidade dos microtúbulos e o transporte axonal de vesículas. A **tau hiperfosforilada é insolúvel**, perde a afinidade pelos microtúbulo e se associa aos filamentos pareados helicoidais (Fig. 8-16). A Figura 8-17 dá ênfase à função dos microtúbulos no transporte axonal, uma função afetada pela tau anormal.

3. A **doença de Parkinson**, a segunda doença degenerativa mais comum, caracteriza-se clinicamente por **parkinsonismo**, definido por tremores em repouso, movimentos voluntários lentos (**alterações hipocinéticas**) e movimentos com rigidez. Essa doença é definida patologicamente por **perda de neurônios dopaminérgicos da substância negra** e em outros locais. Um aspecto caracteristicamente patológico é a presença de depósitos proteináceos de **α-sinucleína** no citoplasma dos neurônios (**corpos de Lewy**) e inclusões filamentosas nos axônios (**neuritos de Lewy**).

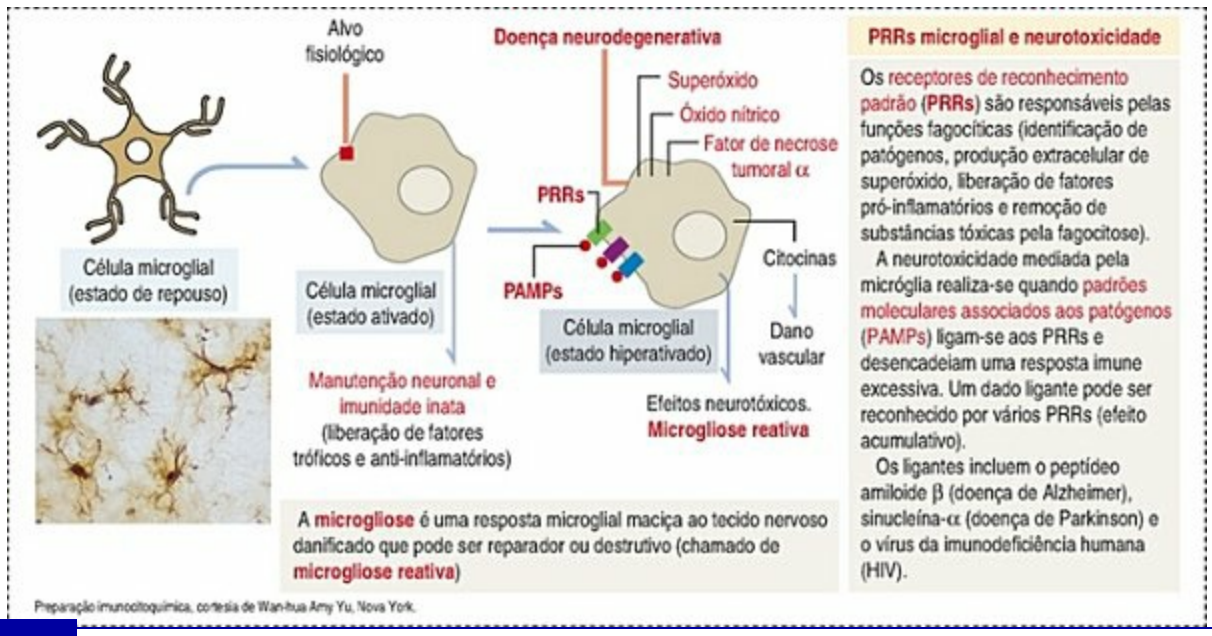


Figura 8-17 Células da micróglia

O **parkinsonismo juvenil autossômico recessivo** é uma síndrome relativamente

rara caracterizada por mutação no gene que codifica a proteína **parquina**. A parquina é detectada primeiramente no sistema nervoso e é um membro da família das ubiquitinas E3 ligases. As ubiquitinas ligases agregam as cadeias de ubiquitina às proteínas, um processo chamado de **ubiquitinação**, assim orientando-as à degradação pelo proteassoma 26S (Fig. 3-14, Cap. 3, Sinalização Celular). A ubiquitinação pela parquina pode ser importante para o *turnover* normal de **α-sinucleína**. Agregação de proteínas anormais e defeito na ubiquitinação podem ser importantes na patogênese da doença de Parkinson. Teste clínico de rotina para os genes α-sinucleína e parquina não está disponível. Essencialmente, as doenças neurodegenerativas comuns são doenças idiopáticas (de causa desconhecida) de patogênese indefinida.

4. A **doença de Huntington**, uma doença neurodegenerativa causada pela mutação na proteína **huntingtina**, foi primeiramente discutida no Capítulo 3, Sinalização Celular, no contexto da apoptose envolvendo as caspases e o citocromo *c*. Os neurônios de pacientes com a doença de Huntington contêm uma cópia da huntingtina selvagem e uma cópia da huntingtina mutante. Durante a proteólise normal, os fragmentos N terminais das duas proteínas são produzidos. O fragmento mutante da huntingtina acumula-se e agrega-se no núcleo neuronal regulando positivamente a produção de **caspase 1**. A caspase 1 ativa a **caspase 3** e ambas depletam a huntingtina selvagem. Como a doença progride, a ativação da **caspase 8** e da **caspase 9** e a liberação do **citocromo *c*** levam à disfunção neuronal, o qual regula negativamente os neurotransmissores. As caspases são mediadores da morte celular neuronal.

Células microgliais

A micróglia corresponde a cerca de 12% das células no cérebro. Elas predominam na substância cinzenta, com maior concentração no hipocampo, telencéfalo olfatório, gânglio basal e substância negra. As células microgliais existem no **estado de repouso** caracterizado por **morfologia com ramificações citoplasmáticas**. Em resposta a dano cerebral ou atividade imunológica, as células microgliais alteram para um **estado ativo** caracterizado por **morfologia ameboide** acompanhada pela regulação positiva de moléculas de superfície celular, tais como o **CD14**, os receptores do complexo principal de histocompatibilidade (**MHC**) e os **receptores de quimiocinas**.

As células microgliais ativadas participam do desenvolvimento cerebral através da remoção de células neurais em apoptose, eliminando debris tóxicos e aumentando a sobrevivência neuronal através da liberação de fatores tróficos e anti-inflamatórios. No cérebro maduro, a micróglia facilita o reparo pelo direcionamento da migração de células-tronco para o local da inflamação e lesão.

As células microgliais podem tornar-se hiperativadas e apresentar efeitos neurotóxicos pela produção excessiva de substâncias citotóxicas, tais como o

superóxido, o **óxido nítrico** e o **fator de necrose tumoral** α (TNF-α). As células microgliais ativadas estão presentes em grande número nas doenças neurodegenerativas (doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose múltipla, esclerose amiotrófica lateral, doença de Huntington), causando hiperatividade microglial generalizada, uma condição chamada de **microgliose reativa**. A Figura 8-17 apresenta um resumo dos aspectos estrutural e funcional das células microgliais em repouso, ativadas e hiperativadas.

A distinção entre micróglia, astrócitos e oligodendrócitos é difícil pelas técnicas histológicas de rotina. As técnicas de imuno-histoquímica e impregnação pela prata são comumente usadas para a identificação das células gliais.

EPÊNDIMA

O epêndima é representado pelo **epitélio simples cúbico** que reveste a superfície dos ventrículos encefálicos e o canal central da medula espinal. O epêndima consiste em dois tipos celulares (Fig. 8-18): (1) **células ependimárias** e (2) **tanicitos**.

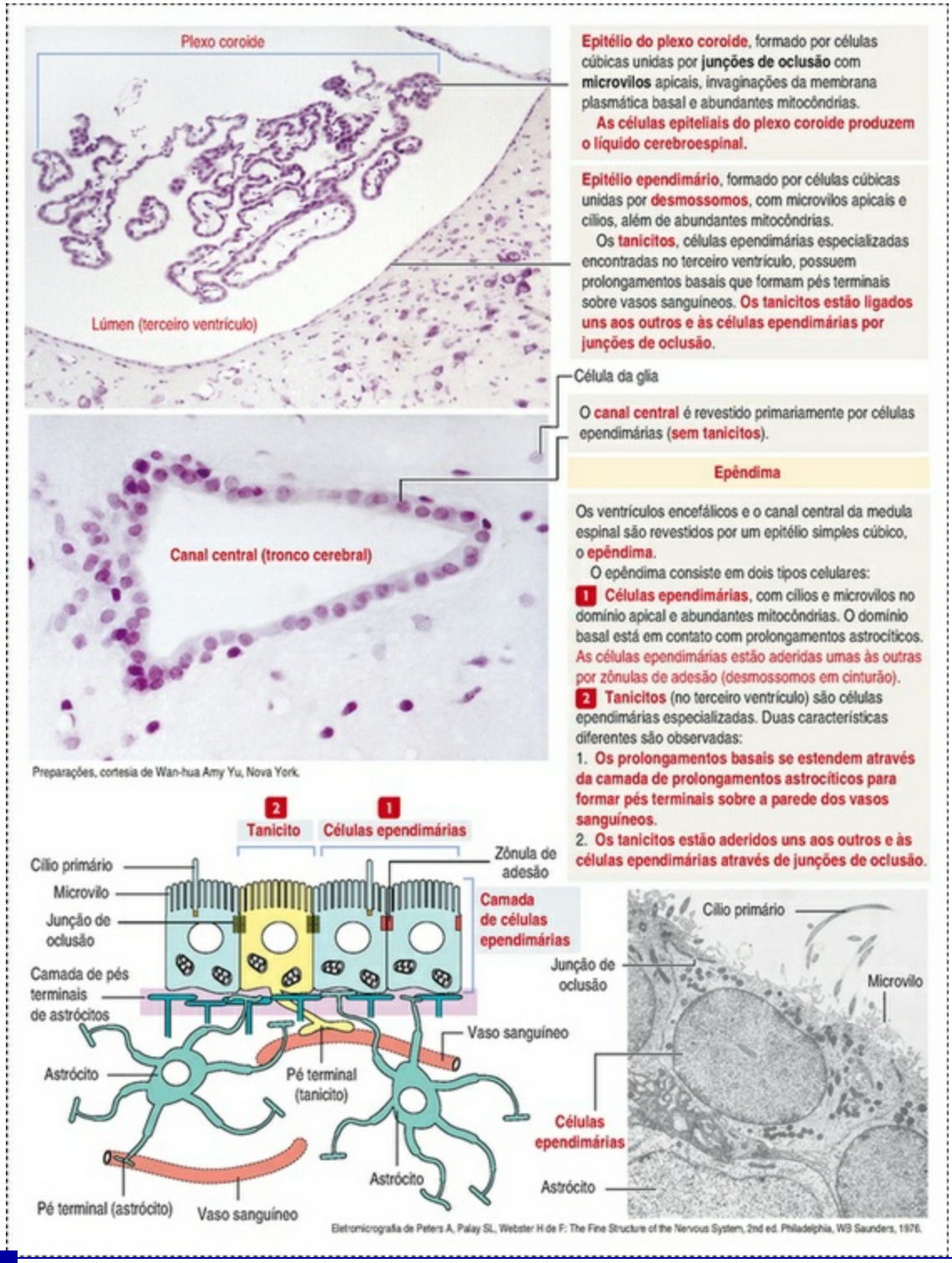


Figura 8-18 Epêndima e plexo coroide

As **células ependimárias** formam um epitélio simples cúbico, revestindo as cavidades dos ventrículos encefálicos e o canal central da medula espinal. Essas células se diferenciam a partir de **células germinativas** ou **ventriculares** do tubo neural embrionário (ver Desenvolvimento do Sistema Nervoso).

O domínio apical das células ependimárias contém abundantes **microvilos** e um ou mais cílios. Os **desmossomos** unem células ependimárias adjacentes. O domínio basal está em contato com **prolongamentos astrocíticos**.

Os **tanicitos** são células ependimárias especializadas com prolongamentos basais que se estendem entre os prolongamentos astrocíticos para formar pés terminais sobre

vasos sanguíneos.

PLEXO COROIDE

Durante o desenvolvimento, a camada de células ependimárias entra em contato com as meninges, altamente vascularizadas, formando a **tela coroide** no teto do terceiro e quarto ventrículos e ao longo da fissura coroide dos ventrículos laterais. Essas células se diferenciam em células secretoras, as quais, em combinação com os vasos sanguíneos das meninges, formam o **plexo coroide**.

As células do plexo coroide são altamente polarizadas (Fig. 8-19). O **domínio apical** contém microvilos, e **junções de oclusão** conectam células adjacentes. O **domínio basolateral** forma pregas interdigitantes e as células repousam sobre uma lâmina basal.

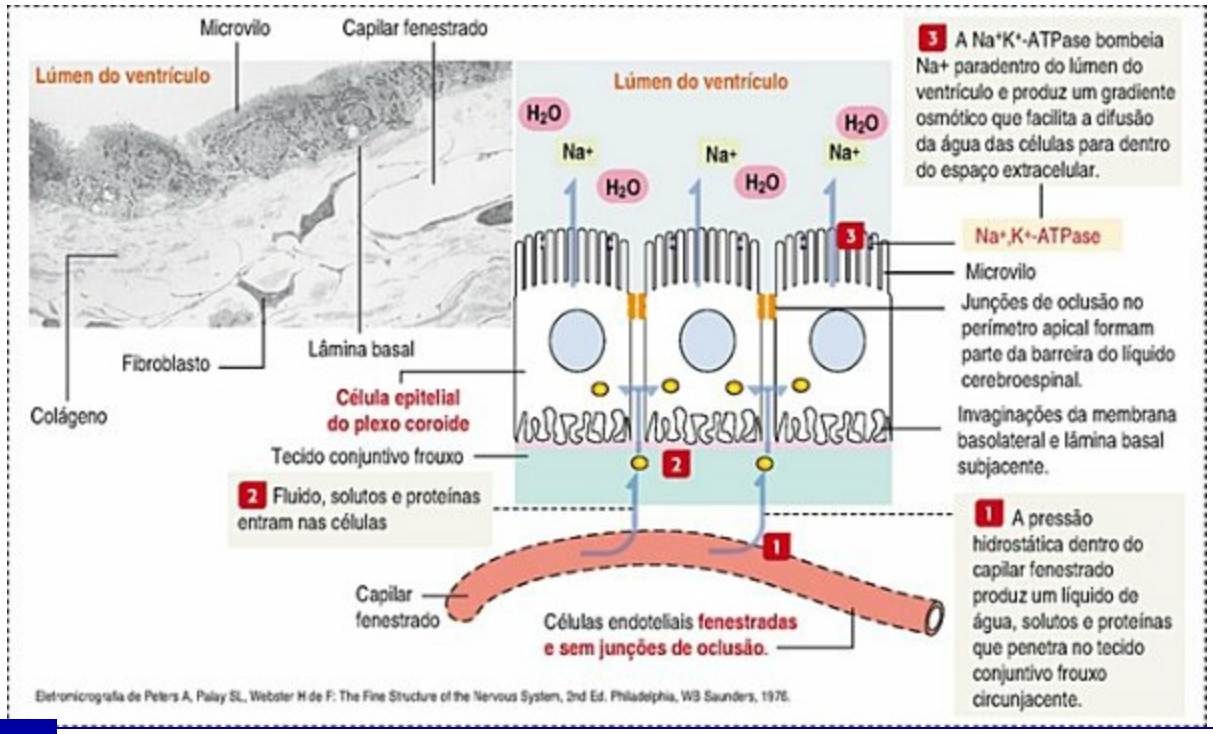


Figura 8-19 Plexo coroide

Os capilares com células endoteliais fenestradas estão localizados abaixo da lâmina basal. Macromoléculas do plasma sanguíneo podem passar livremente para dentro do espaço subepitelial; entretanto, elas não passam diretamente para o LCE por causa das elaboradas interdigitações ao longo do domínio basolateral e das junções de oclusão no perímetro apical.

Líquido cerebrospinal

Os plexos coroides dos ventrículos laterais e do terceiro e quarto ventrículos produzem o LCE.

O LCE flui do quarto ventrículo para dentro do cérebro e para o espaço subaracnóideo espinal através de aberturas medianas e laterais. Após entrar no espaço subaracnóideo, o LCE flui para fora do SNC e entra no sangue, no seio sagital superior (Fig. 8-18). O epitélio do plexo coroide representa uma barreira entre o sangue e o LCE. Diversas substâncias podem sair dos capilares do plexo coroide, mas não podem entrar no líquido cerebrospinal.

O LCE apoia e protege o encéfalo e a medula espinal contra forças externas aplicadas ao crânio ou à coluna vertebral (efeito amortecedor). Além disso, o LCE permite a remoção de resíduos metabólicos através da drenagem contínua das cavidades ventriculares e do espaço subaracnóideo. O volume do LCE varia com o volume sanguíneo intracraniano. A livre comunicação do LCE entre os compartimentos protege contra as diferenças de pressão.

A **punção lombar** é um procedimento para coletar — com a inserção de uma agulha entre a terceira e quarta, e a quarta e quinta vértebras lombares — uma amostra do LCE para análise bioquímica e medição da pressão. O volume total de LCE no adulto é de 120 mL.

Significado clínico: barreiras de permeabilidade encefálica

O encéfalo é suprido com sangue a partir de grandes artérias que formam uma rede anastomosada ao redor da base do encéfalo. Dessa região, as artérias se projetam para dentro do espaço subaracnóideo antes de entrar no tecido encefálico.

No encéfalo e na medula espinal, o espaço perivascular é envolvido por uma lâmina basal derivada tanto de células gliais quanto de células endoteliais: as células gliais ao redor dos vasos constituem a **glia limitante**. Células endoteliais não fenestradas, unidas por junções de oclusão, evitam a difusão de substâncias do sangue para o SNC.

As **junções de oclusão representam a base estrutural da barreira hematoencefálica**. Essa barreira oferece livre passagem para a glicose e outras moléculas selecionadas, mas exclui a maioria das substâncias, em particular drogas potentes necessárias ao tratamento de infecção ou tumor. Se a barreira hematoencefálica é rompida no encéfalo, o fluido tecidual se acumula no tecido nervoso, uma condição conhecida como **edema cerebral**.

Externamente ao revestimento endotelial dos capilares, existe uma lâmina basal, e externamente a essa lâmina estão os pés terminais dos astrócitos. Embora os pés terminais pericapilares dos astrócitos não sejam parte da barreira hematoencefálica, eles contribuem para sua manutenção através do transporte de líquido e íons do espaço extracelular perineuronal para os vasos sanguíneos.

A Figura 8-20 ilustra detalhes de três barreiras de permeabilidade no encéfalo: (1) a **barreira aracnoideoliquórica**, representada pelos **vilos aracnóideos** distribuídos ao

longo do seio venoso, em particular as **células da barreira aracnóidea** unidas por junções de oclusão. Os vilos aracnóideos transferem LCE para o sistema venoso (seio sagital superior). O líquido no espaço subaracnóideo atua de modo semelhante a um amortecedor, o que evita que a massa do encéfalo exerça compressão sobre raízes nervosas e vasos sanguíneos. (2) A **barreira hematoliquórica**. Ela envolve as junções de oclusão no epitélio do plexo coroide, responsável pela produção do LCE. (3) A **barreira hematoencefálica**, representada por junções de oclusão que fecham o espaço endotelial intercelular.

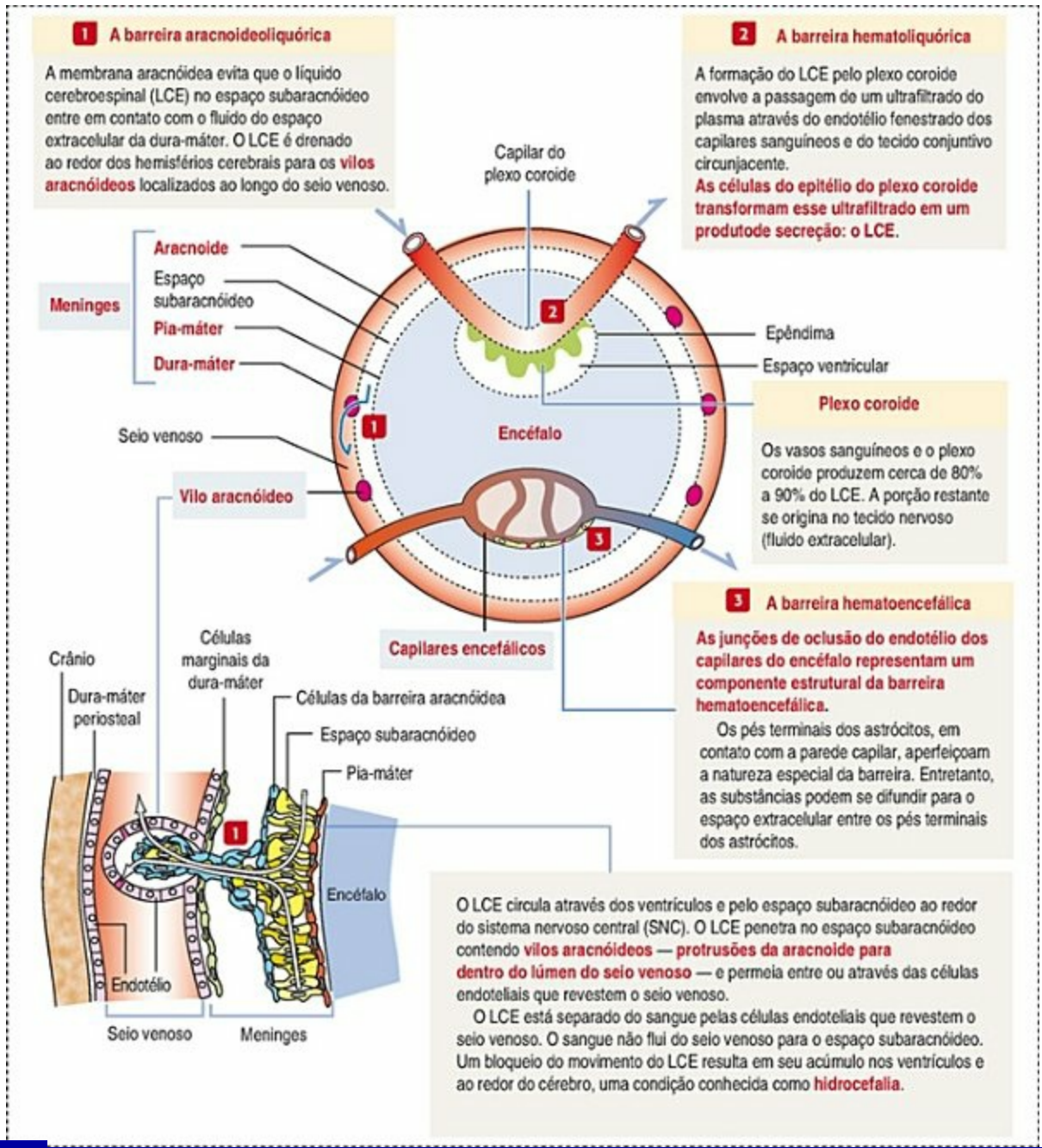


Figura 8-20 Barreiras de permeabilidade do SNC

A obstrução de movimentação ou absorção defeituosa do LCE promove acúmulo do líquido nos espaços ventriculares e ao redor do encéfalo. A **hidrocefalia** é uma condição patológica caracterizada por aumento no volume e na pressão do LCE, e distensão do

espaço ventricular.

SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

O SNP inclui todos os elementos neuronais que estão fora do encéfalo e da medula espinal. Os nervos periféricos são os **nervos cranianos** e os **nervos espinais**.

O SNP contém dois **tipos celulares de sustentação**: (1) **células de Schwann**, análogas aos oligodendrócitos do SNC e (2) **células satélites**, que envolvem os corpos celulares de neurônios em gânglios sensitivos e autônomos. Discutiremos o tema mais adiante.

As fibras nervosas individuais do SNP são embainhadas pelas **células de Schwann** (Fig. 8-21). Nas **fibras mielínicas**, as células de Schwann se enovelam ao redor do axônio formando uma bainha de mielina análoga àquela formada pelos oligodendrócitos do SNC (Fig. 8-11). Nas **fibras amielínicas**, uma única célula de Schwann envolve diversos axônios (Fig. 8-13).

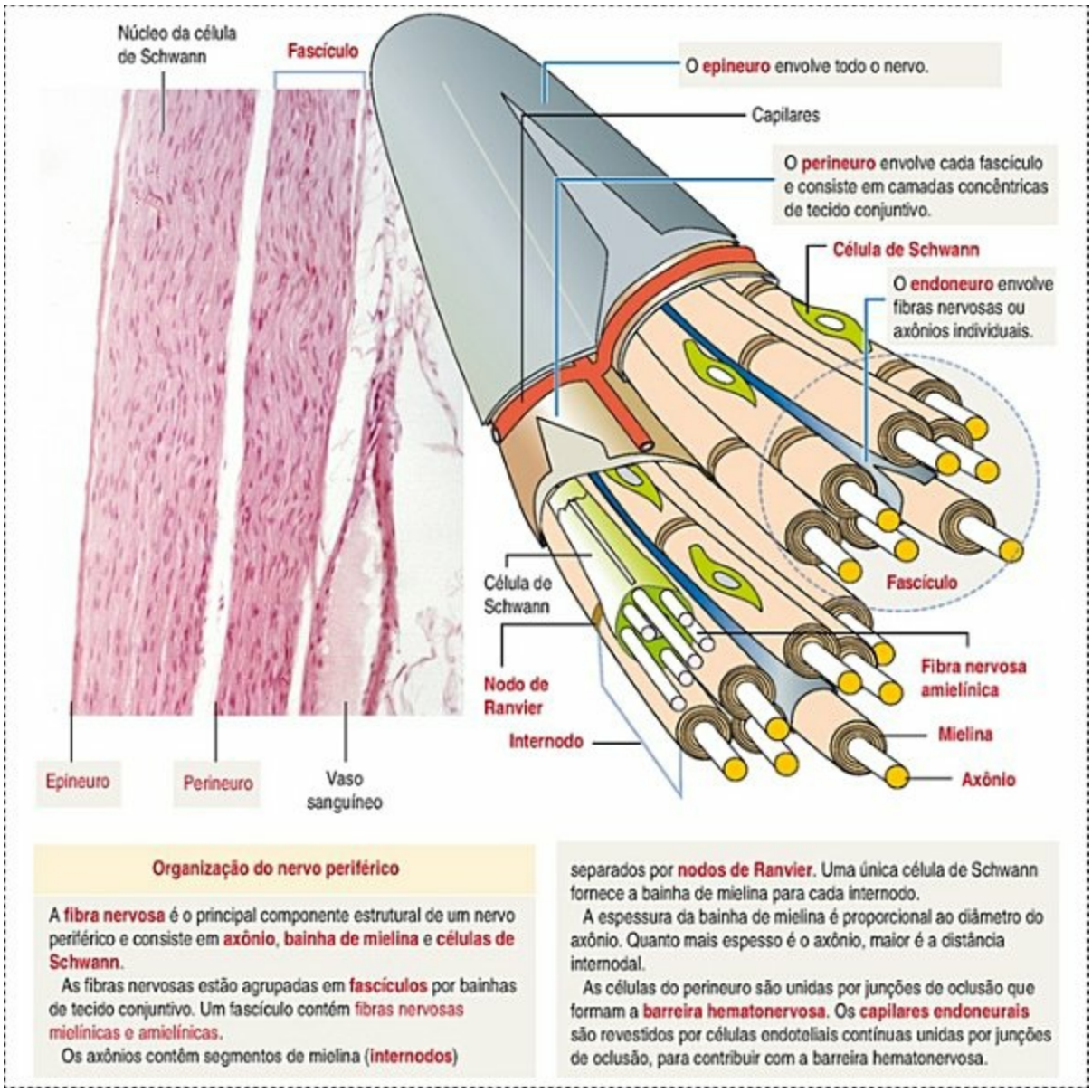


Figura 8-21 Nervo periférico

Existem **duas importantes diferenças entre células de Schwann e oligodendrócitos**: (1) uma única célula de Schwann forma apenas um único segmento internodal de mielina, enquanto um único oligodendrócito pode formar 40 a 50 internodos. (2) As fibras amielínicas no SNP estão envoltas em células de Schwann, enquanto aquelas no SNC não são embainhadas por oligodendrócitos, mas podem ter um envoltório de astrócitos.

Estrutura do nervo periférico

Além das células de Schwann, os nervos periféricos possuem três coberturas adicionais de tecido conjuntivo (Figs. 8-21 e 8-22): (1) o **epineuro**, (2) o **perineuro** e (3) o **endoneuro**.



Figura 8-22 Nervo periférico

O epineuro é formado pelo colágeno do tipo I e fibroblastos, e cobre o nervo inteiro. Dentro do nervo, o perineuro segrega os axônios em **fascículos**. Diversas camadas concêntricas de fibroblastos com duas características incomuns formam o perineuro: (1) uma lâmina basal envolve as camadas de fibroblasto; (2) os fibroblastos são unidos uns aos outros por junções de oclusão para formar uma barreira protetora: a **barreira hematonervosa**.

O endoneuro envolve axônios individuais e suas células de Schwann associadas. Ele consiste em fibrilas de colágeno do tipo II e uns poucos fibroblastos entre fibras nervosas individuais. Componentes adicionais da barreira hematonervosa são as células

endoteliais dos **capilares do endoneuro**. Os capilares endoneurais derivam de vasos dos nervos e são revestidos por células endoteliais contínuas unidas por junções de oclusão.

Significado clínico: desmielinização segmental e degeneração axonal

As doenças que afetam as células de Schwann levam à perda de mielina, ou **desmielinização segmentar**. A lesão ao neurônio e a seu axônio conduz a uma **degeneração axonal** (**degeneração walleriana**, primeiramente descrita pelo fisiologista inglês Augustus Volney Waller, 1816-1870).

A degeneração axonal (Fig. 8-23) pode ser seguida de **regeneração axonal**. Lembre-se de nossa discussão no Capítulo 7, Tecido Muscular, que a **unidade motora** é a unidade funcional do sistema neuromuscular. Consequentemente, a desmielinização segmentar e a degeneração axonal afetam a unidade motora e causam **paralisia muscular** e **atrofia**. A fisioterapia para os músculos paralisados é necessária para evitar a degeneração muscular antes que a regeneração dos axônios motores possa atingir a unidade motora. As **neurotrofinas** exercem um papel significativo na sobrevivência dos neurônios desacoplados de um alvo periférico (**Quadro 8-G**).

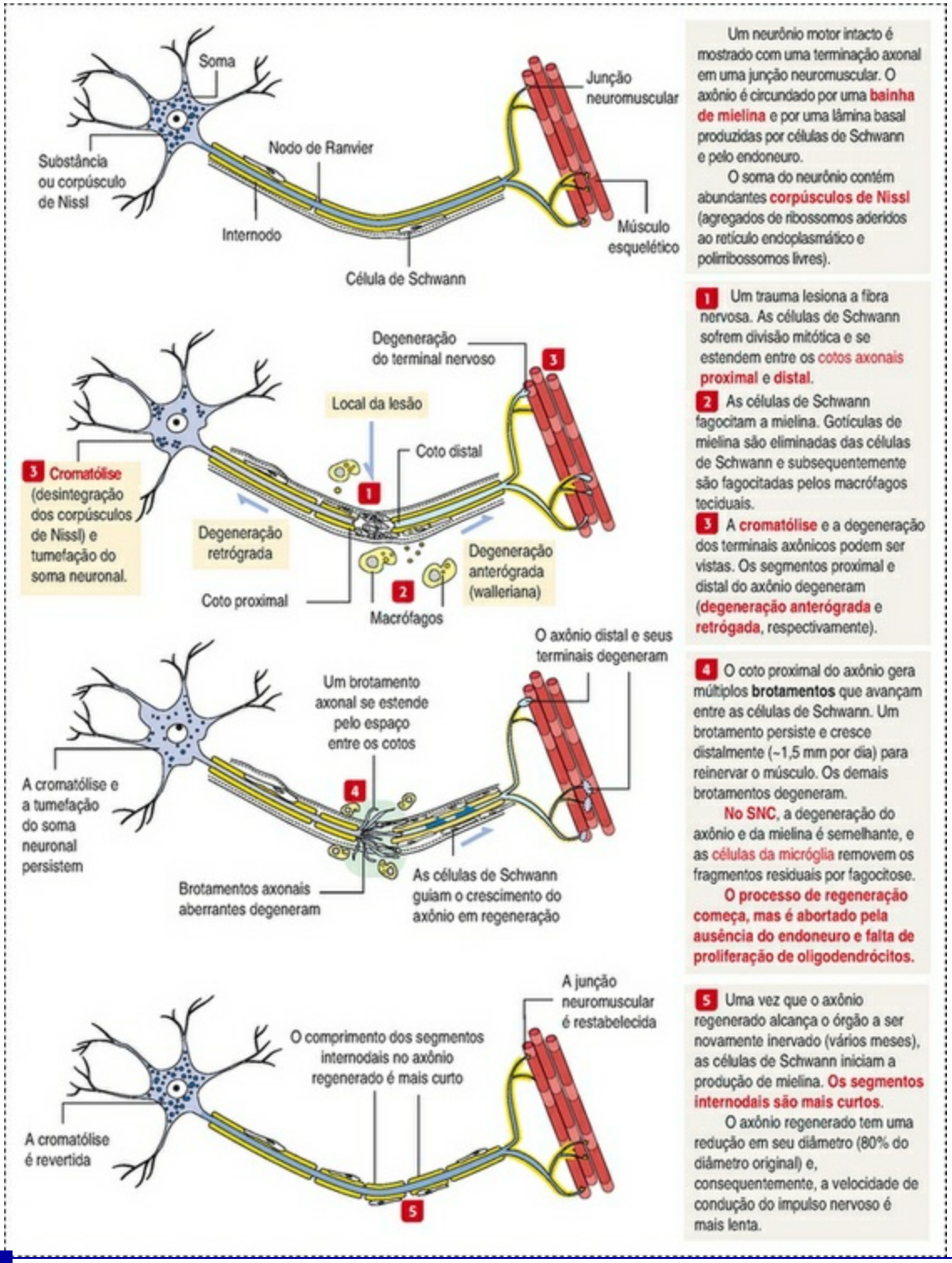


Figura 8-23 Degeneração e regeneração de um nervo periférico

Quadro 8-G Neurotrofinas

- Os neurônios dependem de estruturas periféricas para sua sobrevivência. Fatores específicos, chamados **neurotrofinas**, são produzidos por órgãos-alvo, internalizados pelas terminações nervosas e transportados de volta para o soma neuronal. As neurotrofinas são necessárias para a sobrevivência dos neurônios durante o início do desenvolvimento, para o crescimento de seus axônios e dendritos, e para a síntese de neurotransmissores. As neurotrofinas impedem a morte celular programada dos neurônios.

- As neurotrofinas incluem: **fator de crescimento do nervo (NGF), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF),**

neurotrofina 3 (NT3) e NT4/5.

- As neurotrofinas ligam-se a dois receptores de superfície celular específicos: **receptor neurotrofina p75** (~75 kDa) e **receptor quinase tropomiosina** (~140 kDa; TrkA, B e C). O NGF liga-se preferencialmente a TrkA. BDNF e NT4/5 ligam-se ao TrkB. O NT3 é um ligante para o TrkC.
- A sinalização da neurotrofina ativa ou reprime a expressão gênica.

A **desmielinização segmentar** ocorre quando a função da célula de Schwann é anormal ou há lesão da bainha de mielina, por exemplo, uma lesão do nervo por esmagamento. Se a fibra nervosa é completamente lesada, as chances de recuperação diminuem, a menos que o segmento de um nervo seja enxertado. **A presença do endoneuro é essencial para a proliferação das células de Schwann.** Estas guiam os brotamentos axonais, derivados dos cotos axonais proximais, até atingir o órgão a ser reinervado (p. ex., um músculo).

Diversos brotamentos podem crescer para dentro do tecido conjuntivo e, juntamente com as células de Schwann em proliferação, formar uma massa denominada **neuroma de amputação**. Os neuromas de amputação evitam novo crescimento de axônios após o trauma e devem ser removidos cirurgicamente para permitir a reinervação do órgão-alvo periférico.

A regeneração axonal é um processo muito lento. Ele se inicia duas semanas após a lesão e se completa, se bem-sucedida, após alguns meses. As células de Schwann remielinizam as porções desnudas dos axônios, mas o comprimento da mielina internodal é mais curto.

A **degeneração axonal** resulta da destruição primária do axônio pelo dano metabólico ou tóxico, sendo seguida pela desmielinização e degeneração do corpo celular do neurônio. Esse processo é conhecido como neuropatia de "**degeneração retrógrada**".

A regeneração das fibras nervosas no SNC não é possível atualmente devido aos seguintes fatores: (1) o endoneuro não está presente; (2) os oligodendrócitos não proliferam, em contraste com as células de Schwann, e um único oligodendrócito serve um grande número de axônios; (3) os astrócitos formam um tecido cicatricial (a placa astrocítica).

GÂNGLIO SENSITIVO

Os gânglios sensitivos das **raízes nervosas espinais posteriores** (ou dorsais) e dos **troncos dos nervos trigêmeo**, **glossofaríngeo e vago** têm organização semelhante (Fig. 8-24).

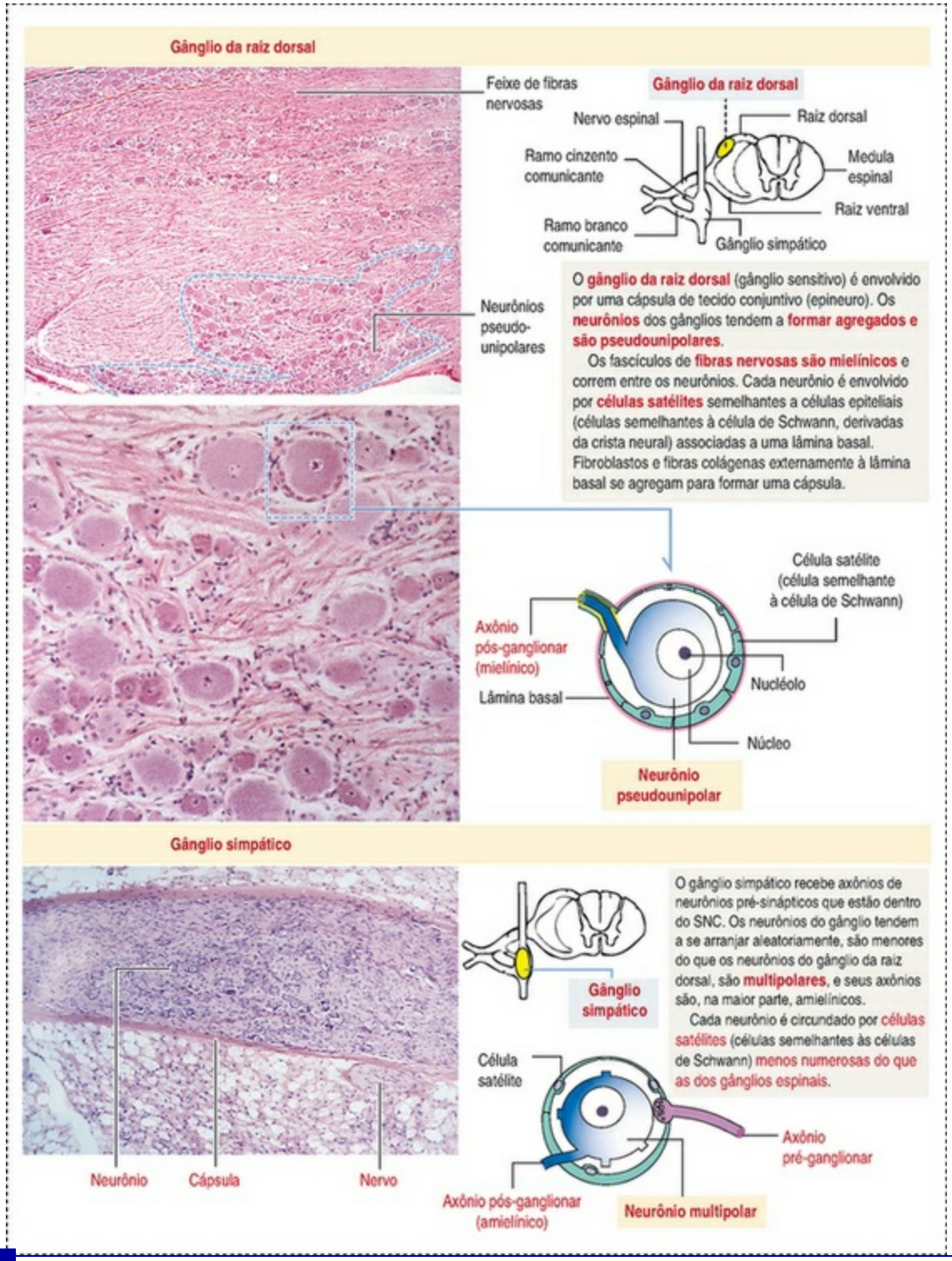


Figura 8-24 Gânglio sensitivo e simpático

Uma cápsula de tecido conjuntivo, representando a continuação do epineuro, envolve cada gânglio. Os neurônios são **pseudounipolares** (ou unipolares), com um único axônio **mielínico** saindo de cada corpo celular. O curto prolongamento se bifurca em um ramo **periférico** e outro **central**. O ramo periférico forma uma terminação sensitiva periférica, a qual origina dendritos. O ramo central penetra no SNC. O corpo celular do neurônio é envolvido por uma camada de **células satélites** achatadas, semelhantes às células de Schwann e contínuas com as mesmas à medida que elas envolvem os prolongamentos central e periférico de cada neurônio.

Um impulso nervoso que atinja a junção da bifurcação em T desvia-se do corpo

celular do neurônio, dirigindo-se do axônio periférico para o axônio central.

SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

As principais divisões do sistema nervoso autônomo (SNA) são (1) o sistema nervoso simpático, (2) o sistema nervoso parassimpático e (3) o sistema nervoso entérico. Os neurônios do SNA são derivados da crista neural e estão situados em **gânglios** (um aglomerado de neurônios que atua como local de transferência para o estímulo neuronal), fora do SNC. O SNA consiste em elementos do SNC e SNP; as divisões simpática e parassimpática possuem gânglios.

Os axônios dos neurônios no SNC (**fibras pré-ganglionares**) se estendem para os gânglios autônomos fora do SNC. As fibras pré-ganglionares de um neurônio central fazem sinapse com um segundo neurônio dentro de um gânglio. As fibras nervosas derivadas do segundo neurônio são **fibras pós-ganglionares**; elas se dirigem até um órgão ou célula-alvo.

As fibras sensitivas, que detectam dor nas vísceras, atingem o SNC através de uma ou das duas vias, simpática e parassimpática. Seus neurônios estão localizados em gânglio espinal (**gânglio da raiz dorsal**) ou no gânglio sensitivo de diversos nervos cranianos.

O **sistema nervoso entérico** consiste em dois plexos interconectados — o **plexo mioentérico de Auerbach** e o **plexo submucoso de Meissner** — dentro das paredes do tubo gastrointestinal. Cada plexo consiste em neurônios e células associadas, além de feixes de fibras nervosas que passam por entre os plexos. O sistema nervoso entérico será discutido no Capítulo 15, Segmento Digestório Superior, e Capítulo 16, Segmento Digestório Inferior.

De modo semelhante aos gânglios sensitivos, uma camada de tecido conjuntivo contínua com o epineuro do nervo periférico (Fig. 8-24) envolve cada gânglio autônomo. Os neurônios dos gânglios autônomos são **multipolares**. **Os dendritos são conectados por axônios mielínicos de neurônios pré-ganglionares** (**ramos brancos**). Os **axônios são de pequeno diâmetro e amielínicos** (**ramos cinzentos**). Cada corpo de neurônio é envolvido por **células satélites**, semelhantes a células de Schwann.

Neuro-histoquímica

O tecido nervoso tem características especializadas não observadas em outros tecidos básicos corados pelos métodos de coloração de rotina, como a hematoxilina-eosina. Por exemplo, os **corantes básicos** podem demonstrar os corpúsculos de Nissl (retículo endoplasmático grandular – REG – e ribossomos) no citoplasma de neurônios (Fig. 8-25).

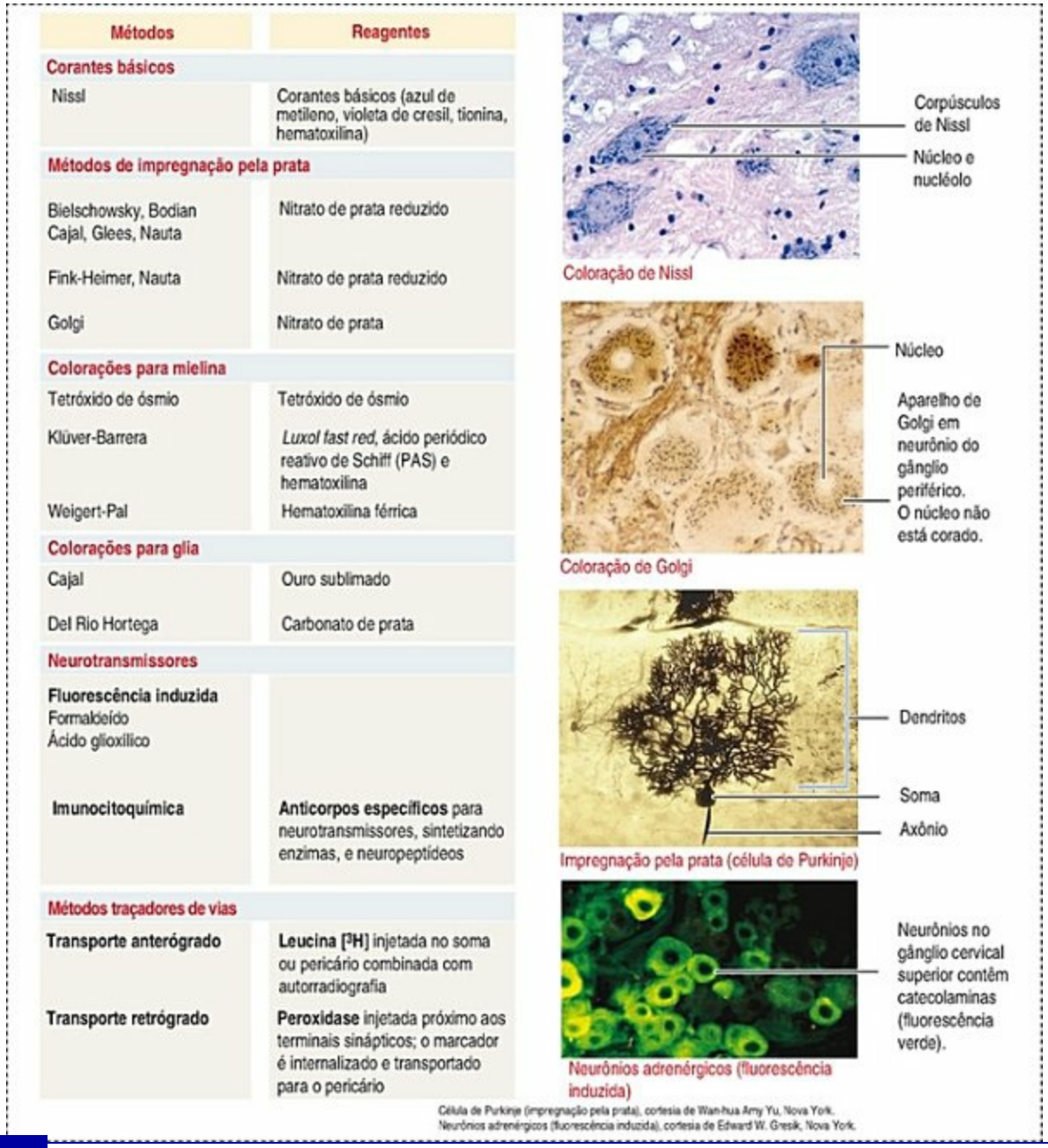


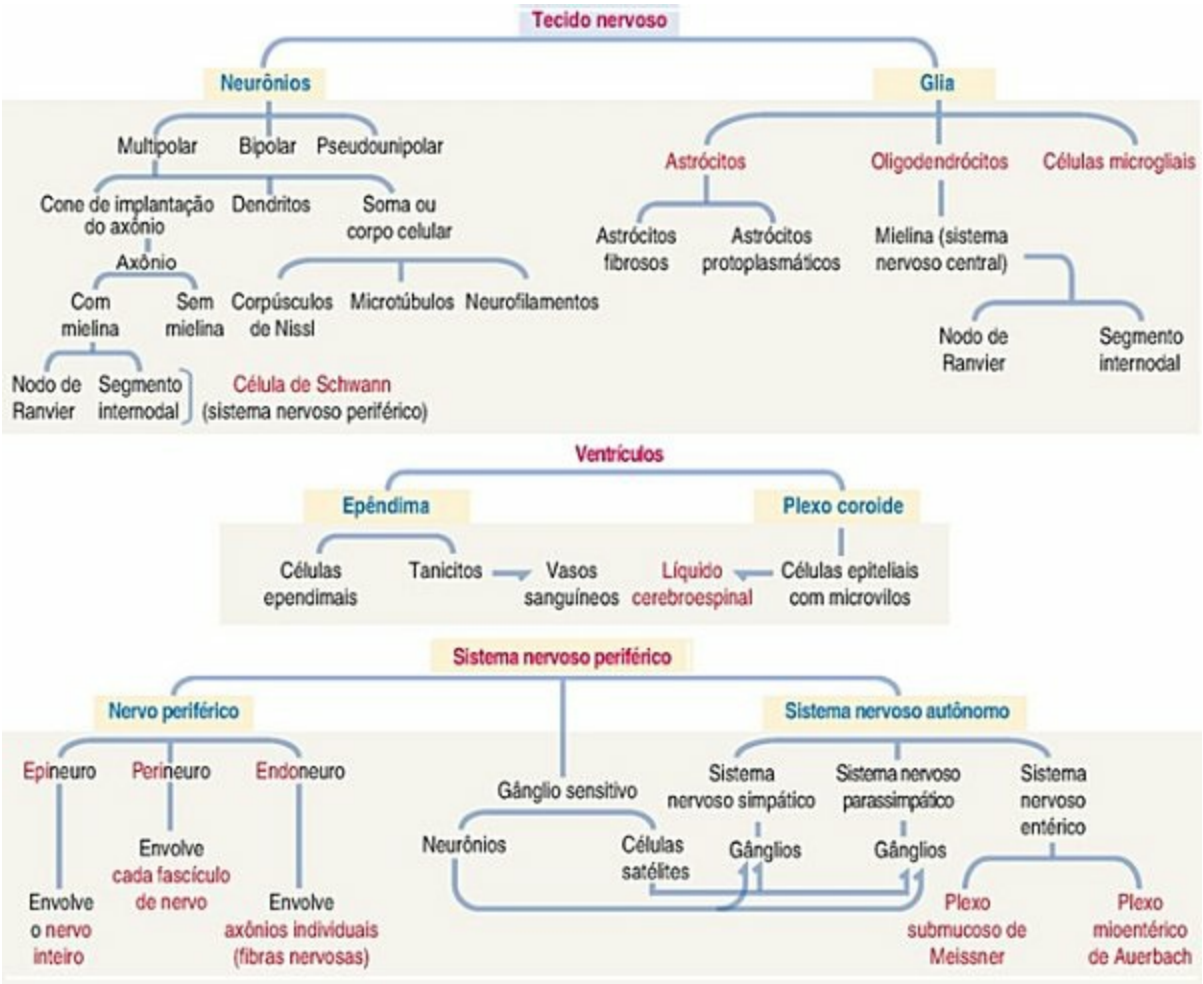
Figura 8-25 Neuro-histoquímica

Os **métodos de prata reduzida** produzem depósitos escuros em várias estruturas de neurônios e de células gliais. O **método de Golgi** é particularmente valioso para o estudo de dendritos. Uma variante do método de Golgi possibilita a identificação de membranas internas e vesículas do Aparelho de Golgi.

As **colorações para mielina** são baseadas no uso de corantes com afinidade por proteínas ligadas a fosfolipídios. Elas são muito úteis na identificação de tratos de fibras. As combinações de colorações para mielina com o método de Nissl são usadas em neuropatologia.

Um traçador, tal como a peroxidase, injetada em um neurônio utilizando micropipeta, tem sido usado para estudos de transporte anterógrado. De modo semelhante, os traçadores injetados em terminais nervosos podem identificar o suposto neurônio por seu transporte retrógrado. As técnicas histoquímicas estão disponíveis para

a localização de substâncias (p. ex., catecolaminas, enzimas e outras) presentes em populações específicas de neurônios.



Mapa conceitual | Tecido Nervoso

Conceitos essenciais | Tecido Nervoso

- O sistema nervoso consiste em um **sistema nervoso central** (SNC) (encéfalo, medula espinal e as partes neurais do olho) e o **sistema nervoso periférico** (SNP) (gânglios periféricos, nervos, terminações nervosas que unem os gânglios ao SNC, e receptores e efetores do corpo). Os componentes básicos do SNC são os **neurônios** e as células da **glia** (**astrócitos e oligodendrócitos**). O SNP inclui as **células de Schwann** (nos nervos periféricos) e as **células satélites** (nos gânglios).
- O SNC desenvolve-se a partir do ectoderma primitivo. Uma **placa neural** se dobra para formar um cilindro oco, o **tubo neural** (um processo conhecido como **neurulação**). Uma região do tubo neural se transforma na **crista neural**, a qual forma os neurônios dos gânglios periféricos e outros componentes do SNP. Além disso, as células da crista neural migram ao longo de rotas específicas e se diferenciam em melanócitos, músculo liso e componentes cartilaginosos e esqueléticos da cabeça. Algumas células formam a medula da glândula suprarrenal; outras organizam o sistema nervoso entérico do tubo gastrointestinal.

 Defeitos no fechamento do tubo neural causam malformações congênitas (p. ex., **espinha bífida**, **anencefalia** e **craniorraquiosquise**).

- A unidade funcional do sistema nervoso é o **neurônio**. Um neurônio consiste em um **corpo** (soma ou pericário), múltiplos **dendritos** e um único **axônio**. Os dendritos são cobertos por **espículas dendríticas**. O local de origem do axônio é chamado de cone de implantação. A porção terminal do axônio tem ramos (chamados coletivamente de **telodendro**); cada ramo tem uma terminação **sináptica expandida** ou **botão sináptico**. O corpo celular contém duas estruturas importantes: os **corpúsculos ou substância de Nissl** (agregados de polirribossomos e retículo endoplasmático granular) e componentes de citoesqueleto (neurofilamentos e neurotúbulos), os quais se estendem para dentro dos dendritos e dos axônios. Os corpúsculos de Nissl não estão presentes no cone de implantação, mas se estendem até a base dos dendritos. Os neurotúbulos desempenham função significativa no **transporte axonal retrógrado** e **anterógrado** de vesículas sinápticas e de várias outras moléculas, mediadas por proteínas motoras moleculares **quinesinas** (transporte anterógrado) e **dineína citoplasmática** (transporte retrógrado).
- Os neurônios podem ser classificados como **neurônios multipolares** (um único axônio e múltiplos dendritos, por exemplo, células piramidais do córtex cerebral e células de Purkinje do córtex cerebelar); **neurônios bipolares** (com dois prolongamentos; encontrados no sistema sensorial); e **neurônios pseudounipolares** (um único prolongamento curto; localizados em gânglios sensitivos dos nervos cranianos e espinais). Neurônios multipolares podem ser subclassificados como **neurônios de Golgi do tipo I** (o axônio se estende além dos limites da árvore dendrítica; por exemplo, neurônios piramidais e neurônios de Purkinje) e **neurônios de Golgi do tipo II** (o axônio termina próximo ao corpo celular e não se estende além dos limites da árvore dendrítica; por exemplo, células estreladas do córtex cerebral).
- Existe uma nomenclatura específica para grupos de neurônios e axônios. Um **núcleo** é um agregado de neurônios no SNC. O **neurópilo** caracteriza-se como um agrupamento de dendritos, axônios e células gliais dentro de um núcleo, por entre corpos neuronais. Um **estrato** ou **lâmina** é o agregado de neurônios em uma camada. Feixes de axônios no SNC são denominados **tratos**, **fascículos** (feixes) ou **lemniscos**. Um **gânglio** é um aglomerado de neurônios no SNP. Um gânglio pode ser **sensitivo** (gânglios da raiz dorsal e gânglio do nervo trigêmeo) ou **motor** (visceromotor ou gânglio autônomo). Os axônios derivados de um gânglio estão organizados como **nervos**, **ramos** ou **raízes**.
- Uma sinapse é a junção entre o **terminal pré-sináptico** do axônio (local de transmissão) e a **membrana pós-sináptica** (local receptor), normalmente de um dendrito, separadas por uma **fenda sináptica**. Uma **densidade pré-sináptica** (correspondente a proteínas — algumas associadas a **vesículas sinápticas** — e canais específicos; o **sítio ativo** de uma terminação sináptica) e uma **densidade pós-sináptica** (receptores para neurotransmissores) são vistas nas membranas correspondentes.

 As sinapses podem ser **axoespinosa** (terminal axônico voltado para uma espícula dendrítica), **axodendrítica** (terminal axônico sobre a haste de um dendrito), **axossomáticas** (terminais axônicos sobre o soma de um neurônio) e **axoaxônicas** (terminal axônico terminando sobre um terminal axônico).
- As células gliais incluem **astrócitos** (derivados do neuroectoderma), **oligodendrócitos** (derivados do neuroectoderma) e **micróglia** (derivada do mesoderma). Os astrócitos podem ser subdivididos em **astrócitos fibrosos** (predominantes na substância branca) e **astrócitos protoplasmáticos** (encontrados principalmente na substância cinzenta). Os astrócitos contêm no seu citoplasma filamentos intermediários formados pela **proteína ácida fibrilar glial**. Os capilares do SNC e a superfície interna da pia-máter são envolvidos pela **glia limitante**, correspondente aos **pés terminais dos astrócitos**.

 Os **oligodendrócitos** estão envolvidos na **mielinização dos axônios** do SNC. Cada oligodendrócito forma a

bainha de mielina em vários axônios. O nodo de Ranvier (ladeado por segmentos internodais) é desprovido de bainha de mielina; o espaço é ocupado por prolongamentos terminais dos astrócitos.

As células da micróglia são fagocíticas e protegem o encéfalo e a medula espinal sob o ponto de vista imunológico.

- A **mielina** é uma estrutura multilamelar altamente organizada, formada pela membrana plasmática de oligodendrócitos e de células de Schwann. A mielina envolve axônios e facilita a condução de um impulso nervoso ao proporcionar isolamento para axônios e a agregação de canais de Na^+ nos nodos de Ranvier. Esse arranjo permite que o potencial de ação salte ao longo dos nodos por um mecanismo denominado **condução saltatória**. A condução saltatória diminui as necessidades de energia para a transmissão de um impulso nervoso.

 Durante a **mielinização**, os prolongamentos citoplasmáticos de oligodendrócitos e as células de Schwann se enovelam ao redor do axônio. A visualização da mielina à microscopia eletrônica revela dois tipos de densidades: a **linha intraperiódica**, que representa a íntima aposição das superfícies **externas** da membrana plasmática com espaço celular remanescente, e a **linha densa principal**, correspondente à aposição das superfícies **internas** (citoplasmáticas) da membrana plasmática. As incisuras de Schmidt-Lanterman representam áreas de citoplasma residual. A linha densa principal é ligeiramente mais delgada na mielina do SNC.

 As proteínas da mielina incluem a **proteína básica de mielina** (MBP) presente na mielina do SNC e do SNP, a **proteína proteolipídica** (PLP) encontrada na mielina do SNC e a **proteína zero de mielina** (PZM), a equivalente da PLP no SNP. A PZM é responsável pela manutenção da mielina em estado compactado. Uma mutação no gene *PLP* e sua proteína DM20, transcrita alternativamente, causa a **doença de Pelizaeus-Merzbacher**, uma neuropatia ligada ao cromossomo X que afeta homens e é caracterizada por redução da substância branca.

 As proteínas de mielina são fortes antígenos e têm uma função no desenvolvimento da **esclerose múltipla** no SNC e na **síndrome de Guillain-Barré** no SNP.

 A mielina está separada do axônio pelo **axolema**, a membrana plasmática do axônio. As **junções de oclusão** (representadas pelas claudinas e proteínas da zônula de oclusão) são encontradas unindo as membranas plasmáticas de uma mesma célula de Schwann e de células de Schwann adjacentes, no nível do nodo de Ranvier. Junções comunicantes (*gap junctions*), contendo conexina 32 (Cx32), estão presentes na região das incisuras de Schmidt-Lanterman. Mutações no gene *Cx32* determinam a **doença de Charcot-Marie-Tooth ligada ao cromossomo X**, uma doença desmielinizante do SNP.

- O **epêndima** reveste a superfície interna dos **ventrículos** (encefálicos) e o **canal da medula espinal**. Ele consiste em dois tipos de células: (1) **células ependimárias**, um epitélio simples cúbico com microvilos apicais, e um ou mais cílios; essas células são unidas por desmossomos, e seu domínio basal se encontra em contato com uma camada de pés terminais dos astrócitos; (2) **tanicitos**, células ependimárias especializadas com um prolongamento celular basal que faz contato com vasos sanguíneos.

 O **plexo coroide** produz o líquido cerebrospinal (LCE). O plexo coroide apresenta células epiteliais unidas por junções de oclusão e com microvilos apicais contendo **Na^+K^+-ATPase**, a qual bombeia sódio para o lúmen dos ventrículos. A alta concentração de Na^+ no lúmen ventricular facilita a difusão de água através de um gradiente osmótico. O domínio basal tem inúmeras invaginações. A pressão hidrostática no interior dos capilares fenestrados subjacentes produz um fluxo de água, solutos e proteínas. O epitélio de revestimento do plexo coroide seleciona e exclui diversas substâncias para que não penetrem no LCE.

O LCE flui do quarto ventrículo para o cérebro e para o espaço subaracnóideo, e sai do SNC pelo seio sagital superior.

• Existem três barreiras de permeabilidade no SNC: (1) A **barreira aracnoideoliquórica**, que consiste na membrana aracnoidea, a qual evita que o LCE entre em contato com o espaço extracelular da dura-máter, e nos **vilos aracnóideos**, os quais permitem que o LCE passe através de células da **barreira aracnóidea e células endoteliais**; (2) a **barreira hematoliquórica**, com função do epitélio do plexo coroide na seleção de proteínas e de solutos que possam atingir o espaço ventricular; (3) a **barreira hematoencefálica**, representada por junções de oclusão que vedam o espaço interendotelial. Os pés terminais dos astrócitos em contato com a parede capilar contribuem para a formação dessa barreira.

• O SNP apresenta tipos celulares de sustentação associados a axônios que se estendem de neurônios da medula espinal e de gânglios sensitivos e autônomos. As **células de Schwann** são, no SNP, o equivalente aos oligodendrócitos do SNC. As **células satélites** circundam os corpos celulares de neurônios nos gânglios sensitivos e autônomos.

As células de Schwann podem constituir uma bainha de mielina a uma **fibra nervosa mielínica** pela formação de **apenas um segmento internodal de mielina** (um único oligodendrócito pode formar diversos internodos). Em contraste, várias fibras nervosas amielínicas podem ser alojadas no citoplasma de uma única célula de Schwann (no SNC, fibras nervosas amielínicas são embainhadas por astrócitos).

Um nervo periférico é coberto por camadas de tecido conjuntivo. O **epineuro** cobre o nervo inteiro. O **perineuro** separa o nervo em **fascículos**, os quais estão protegidos pela **barreira hematonervosa** composta por **fibroblastos e células endoteliais de capilares, unidos por junções de oclusão**. O **endoneuro** envolve axônios individuais e suas células de Schwann associadas.

• Os nervos periféricos podem ser lesados (lesão por esmagamento) ou doenças podem afetar a função das células de Schwann, levando à perda de mielina (**desmielinização segmentar**). Uma lesão a um neurônio e ao seu axônio causa a **degeneração axonal**, também chamada de **degeneração walleriana**. Uma característica da degeneração axonal, causada por dano metabólico ou tóxico, é a **cromatólise**, a dispersão dos **corpúsculos de Nissl** (polirribossomos e retículo endoplasmático granular) no soma neuronal, seguida de desmielinização. A desmielinização segmentar e a degeneração axonal afetam a unidade motora e causam **paralisia muscular**. A degeneração axonal pode ser seguida de **regeneração axonal** no SNP. A regeneração axonal no SNC não é viável porque o endoneuro não está presente, os oligodendrócitos — em contraste com as células de Schwann — não proliferam, e os astrócitos formam um tecido cicatricial (placa astrocítica).

• **Doenças neurodegenerativas**: (1) a **esclerose lateral amiotrófica** é uma doença progressiva que acomete neurônios motores e que começa com fraqueza moderada em um membro e progride para grave paralisia. Uma mutação no gene que altera a *superóxido-dismutase* dependente de cobre e zinco é vista frequentemente; (2) a **doença de Alzheimer**, a mais frequente doença degenerativa, é caracterizada por demência cortical progressiva que afeta a linguagem e a memória. Um achado típico é a formação de **placas amiloides** contendo o **peptídeo β-amiloide**; (3) a **doença de Parkinson**, a segunda mais frequente após a doença de Alzheimer, é causada por **perda dos neurônios dopaminérgicos da substância negra**. Tremer em repouso e movimentos com rigidez são aspectos clínicos típicos. Uma característica típica é a presença de **corpos de Lewy**; (4) a **doença de Huntington**, uma doença neurodegenerativa com ativação progressiva de **caspases** e **citocromo** *c* seguido de acúmulo de proteína **huntingtina** mutada no núcleo da célula neuronal.

• Os **gânglios sensitivos** (gânglios da raiz dorsal) são envolvidos por uma cápsula de tecido conjuntivo (epineuro). Os **neurônios estão agrupados** e são **pseudounipolares**. Os fascículos nervosos contêm fibras nervosas mielínicas. Cada neurônio é circundado por células satélites sustentadas por uma lâmina basal. Os gânglios autônomos recebem axônios pré-ganglionares do SNC e dão origem aos axônios pós-ganglionares amielínicos. Os **neurônios são dispersos** e envolvidos por células satélites (menos numerosas do que as dos gânglios sensitivos).

9.

ÓRGÃOS SENSORIAIS: VISÃO E AUDIÇÃO

OLHO

O olho pode se autofocar, ajustar-se para a intensidade de luz e converter a luz em impulsos elétricos interpretados pelo cérebro. Nos seres humanos, o olho está embutido em uma órbita óssea e conectado ao cérebro pelo nervo óptico. O globo ocular protege e facilita a função fotorreceptora da retina, a camada interna do globo ocular.

O globo ocular é formado por **três túnicas** ou **camadas** que, de fora para dentro, são (1) a **esclera** e a **córnea**, (2) a **úvea** e (3) a **retina** (Fig. 9-1).

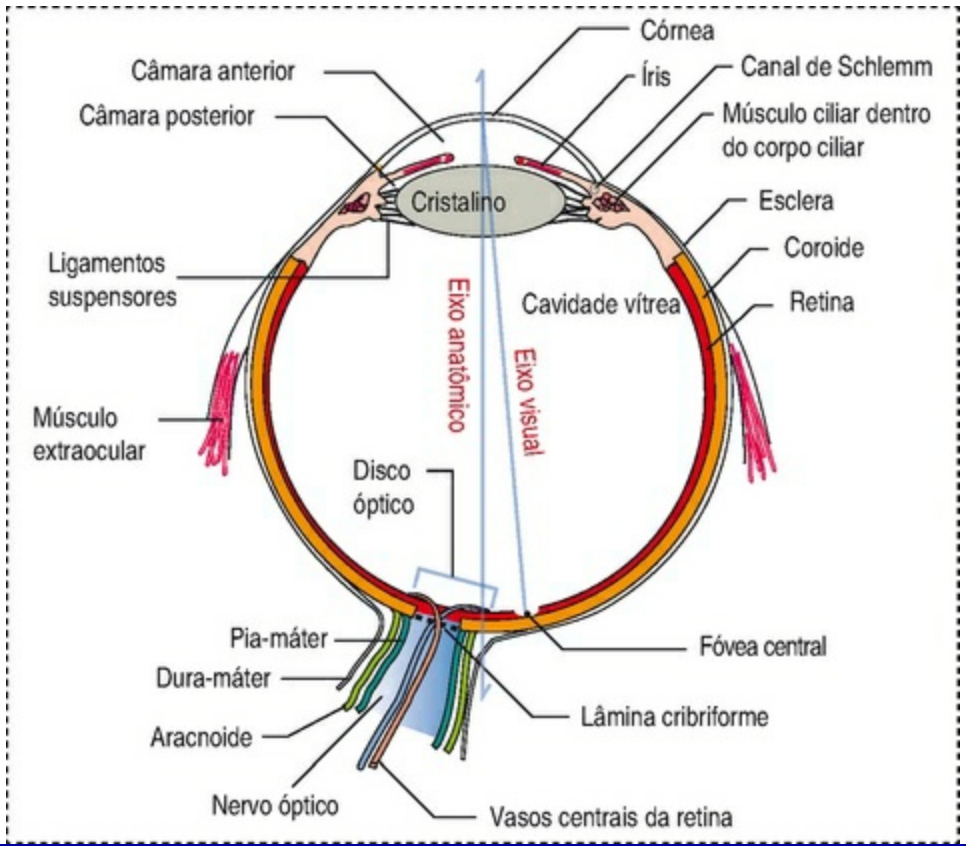


Figura 9-1 Anatomia do olho

Três câmaras distintas e interconectadas são encontradas dentro do globo ocular: a **câmara anterior**, a **câmara posterior** e a **cavidade vítrea** (Quadro 9-A). O **humor aquoso** circula da câmara posterior para a câmara anterior. O **cristalino** (ou **lente)** está situado na frente da cavidade vítrea, que contém o **humor vítreo**. A **órbita óssea**,

as **pálpebras**, a **conjuntiva** e o **aparelho lacrimal** protegem o globo ocular.

Quadro 9-A Anatomia do olho

- O olho é formado por três câmaras: (1) a **câmara anterior** é o espaço entre a córnea e a superfície anterior da íris; (2) a **câmara posterior** estende-se da superfície posterior da íris até o cristalino; (3) a **cavidade vítrea** ou **corpo vítreo** é posterior ao cristalino e é o maior compartimento.
- O globo ocular humano é aproximadamente esférico, com diâmetro de cerca de 24 mm. O polo anterior do globo ocular é o centro da **córnea**.
- O polo posterior está localizado entre o **disco óptico** e a **fóvea**, uma depressão rasa na retina. O **eixo anatômico** (também chamado de **eixo óptico**) é a linha que conecta os dois polos. O **eixo visual** une o centro aparente da pupila e o centro da fóvea, e divide o globo ocular nas **metades nasal** e **temporal**.
- O globo ocular é circundado por uma almofada de tecido mole que ocupa a órbita óssea da caixa craniana. O tecido mole inclui tecido conjuntivo frouxo, gordura, músculos, vasos sanguíneos e linfáticos, nervos e a glândula lacrimal.
- A superfície anterior do globo ocular está conectada ao tegumento pela **conjuntiva**, que reveste a superfície interna das pálpebras e reflete sobre o globo ocular até a margem da córnea.

A **artéria oftálmica**, um ramo da artéria carótida interna, fornece nutrientes para o olho e para os conteúdos da órbita. As **veias orbitais superior** e **inferior** são as principais veias que drenam o olho. As veias esvaziam-se no **seio cavernoso intracraniano**.

DESENVOLVIMENTO DO OLHO

Um breve resumo sobre o desenvolvimento do olho é fundamental para a compreensão da relação das várias camadas do globo ocular. Os componentes do olho derivam (1) da superfície **ectodérmica** da cabeça; (2) das paredes **neuroectodérmicas** laterais do cérebro embrionário na região do diencéfalo; e (3) do **mesênquima**.

As bolsas laterais dos lados direito e esquerdo do diencéfalo dão origem a duas **vesículas ópticas** neuroepiteliais, cada uma permanecendo ligada à parede cerebral por uma **haste óptica** oca (Fig. 9-2). A superfície ectodérmica da cabeça invagina-se para dentro da vesícula óptica, formando uma **vesícula do cristalino** que solta-se. O mesênquima circunda a vesícula do cristalino e a vesícula óptica adjacente.

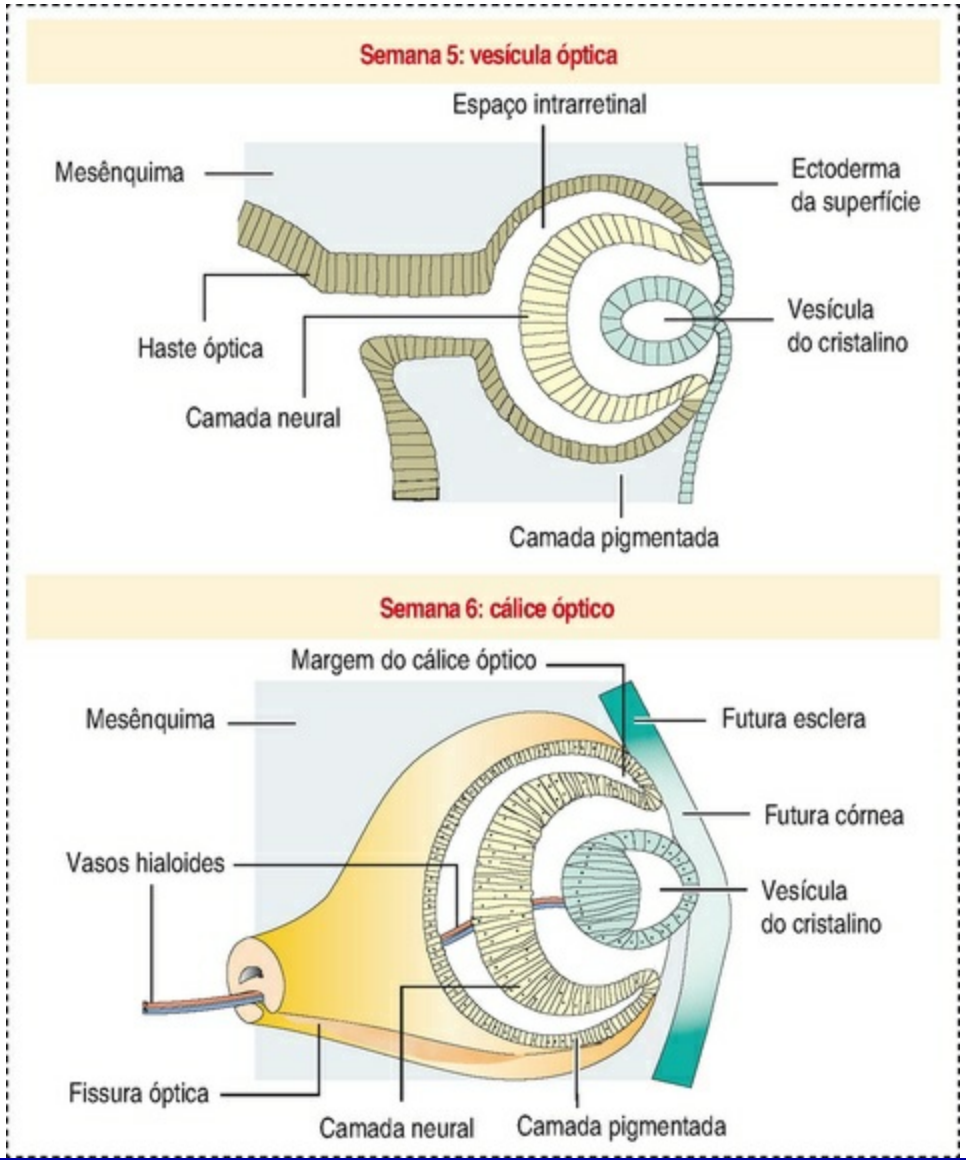


Figura 9-2 Desenvolvimento do olho

A vesícula óptica invagina-se e torna-se um **cálice óptico** de parede dupla (Fig. 9-2). A **fissura óptica** forma-se quando a camada externa do cálice óptico torna-se o **epitélio pigmentado**. As células na camada interna proliferam e estratificam-se para formar a **retina neural**. O mesênquima estendido na direção da invaginação do cálice óptico adquire consistência gelatinosa e torna-se o **componente vítreo** do olho. A **vesícula do cristalino** mantém-se no local pelas margens livres do cálice óptico e pelo mesênquima circundante.

Na superfície externa do cálice óptico, a concha mesenquimal diferencia-se na **camada coroidal** vascular do olho e nos componentes fibrosos da **esclera** e da **córnea** (Fig. 9-3; **Quadro 9-B**). Posterior ao cristalino, a camada coroidal vascular forma o **corpo ciliar**, o **músculo ciliar** e os **processos ciliares**. Anterior ao cristalino, a camada coroidal forma o estroma da **íris**. Os processos ciliares secretam o **humor aquoso** que se acumula primeiro na **câmara posterior** (entre a íris e o cristalino) e, em seguida, passa para a câmara anterior (entre o cristalino e a córnea) através da pupila. O humor aquoso deixa a câmara anterior entrando pelo **canal de Schlemm**, uma pequena veia

(**seio venoso da esclera**) que circunda o olho na margem anterior da camada coroidal.

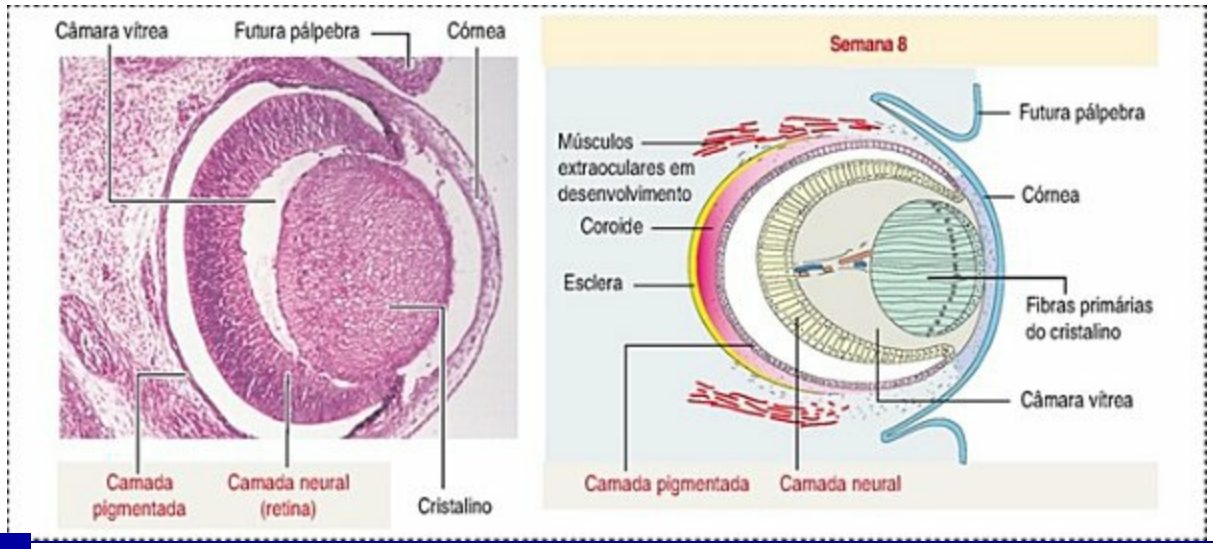


Figura 9-3 Desenvolvimento do olho

Quadro 9-B Desenvolvimento da córnea

- O cristalino induz a diferenciação do ectoderma sobrejacente. As células do mesênquima secretam colágeno dos tipos I e II, componentes do estroma primário da córnea.
- As **células endoteliais dos capilares** migram para o estroma primário e produzem ácido hialurônico, provocando o intumescimento do estroma.
- As **células mesenquimais** no espaço circundante migram para o estroma e secretam hialuronidase. O estroma encolhe, e a córnea adquire o formato e a transparência corretos.

Ao redor da borda do cálice óptico, as camadas interna e externa formam o **epitélio posterior** do **corpo ciliar** e da **íris**. O esfíncter e os **músculos dilatadores da pupila** desenvolvem-se a partir do epitélio posterior.

A camada interna do cálice óptico torna-se a camada neural da retina, que se divide em **células fotossensoriais**, **neurônios bipolares** e **neurônios ganglionares** (incluindo as **células horizontais** e **amácrinas** interconectadas e as **células gliais de Müller**). Os axônios dos neurônios ganglionares formam a camada de fibras nervosas da retina, que converge na haste óptica, ocupando a fissura óptica como **nervo óptico**. A fissura óptica torna-se a via de escape do cálice óptico (exceto na sua borda).

TÚNICA EXTERNA: ESCLERA E CÓRNEA

A esclera (Fig. 9-4) é uma camada de fibras colágenas e elásticas, com espessura que varia de 0,4 a 1,0 mm, produzida pelos fibroblastos. A face interna da esclera está voltada para a coroide, da qual está separada por uma camada de tecido conjuntivo frouxo e uma rede de tecido elástico conhecida como **lâmina supracoróidea**. Os tendões

dos seis músculos extrínsecos do olho estão ligados à superfície externa da esclera.

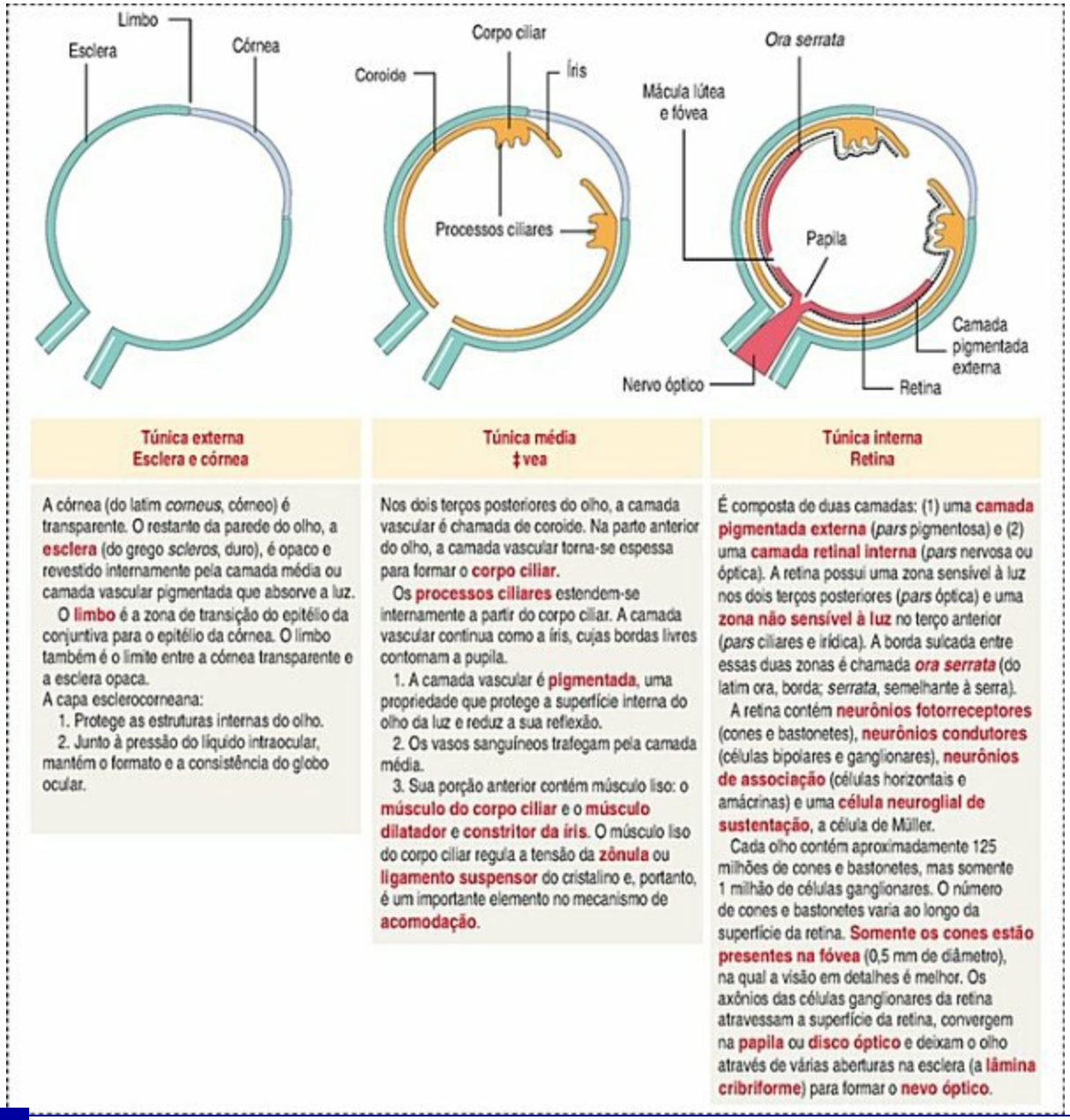


Figura 9-4 As três túnicas do olho

Córnea

A córnea possui 0,8 a 1,1 mm de espessura e raio de curvatura menor do que o da esclera. Ela é transparente, não possui vasos sanguíneos e é extremamente rica em terminações nervosas. A superfície anterior da córnea é sempre mantida umedecida com uma película de lágrimas retida pelos microvilos das células epiteliais apicais. A córnea é um dos poucos órgãos que podem ser transplantados sem risco de ser rejeitado pelo sistema imunológico do hospedeiro. Esse sucesso pode ser atribuído à sua ausência de vasos sanguíneos e linfáticos.

A córnea é composta de cinco camadas (Fig. 9-5):

1. **Epitélio da córnea.**
2. **Camada** ou **membrana de Bowman.**
3. **Estroma** ou **substância própria.**
4. **Membrana de Descemet.**
5. **Endotélio da córnea.**

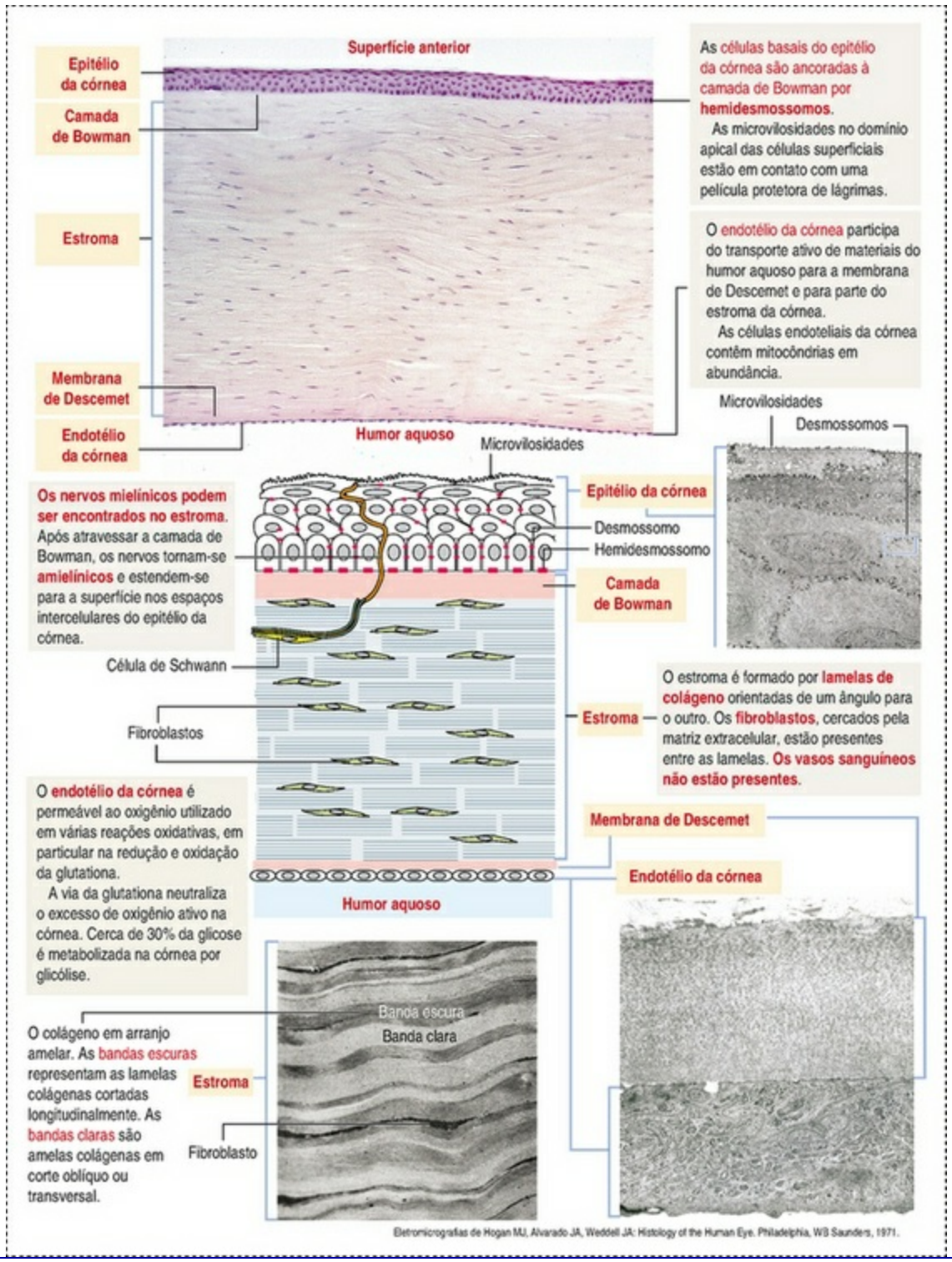


Figura 9-5 Córnea

O **epitélio da córnea** é estratificado pavimentoso e possui cinco a sete camadas de

células. As células da superfície externa possuem **microvilos**, e todas as células são conectadas entre si através de desmossomos. O citoplasma contém filamentos de citoqueratina associados aos desmossomos. O epitélio da córnea é muito sensível, contém grande número de terminações nervosas livres e possui extraordinária capacidade de cicatrização. No **limbo**, a junção esclerocorneana, o epitélio da córnea é contínuo ao da conjuntiva.

A **camada de Bowman** apresenta 6 a 9 μm de espessura, é formada por fibrilas de colágeno do tipo I e não possui fibras elásticas. Essa camada é transparente e não possui capacidade de regeneração. A camada de Bowman é a parte mais anterior do estroma da córnea, embora organizada de forma diferente. Por essa razão, ela é designada "camada" em vez de "membrana". A camada de Bowman representa uma barreira protetora contra traumas e invasões bacterianas.

O **estroma** ou **substância própria**, altamente transparente, representa cerca de 90% da espessura da córnea. Os feixes de **colágeno** dos **tipos I** e **V** formam finas camadas organizadas regularmente em planos sucessivos que se cruzam em vários ângulos e formam uma **rede** que é altamente resistente a deformações e traumas. As fibras e as camadas são separadas por uma matriz extracelular rica em **proteoglicanos** contendo **condroitina** e **queratansulfato**.

Os nervos que passam para o epitélio da córnea são encontrados no estroma da córnea.

A **membrana de Descemet**, uma das membranas basais mais espessas do corpo (5 a 10 μm de espessura), é produzida pelo endotélio da córnea e contém **colágeno do tipo VII**, que forma um arranjo hexagonal de fibras.

O **endotélio da córnea** reveste a superfície posterior da membrana de Descemet e está voltado para a câmara anterior do olho. Trata-se de uma camada única de células epiteliais pavimentosas, com espaços intercelulares impermeáveis que impedem o influxo de humor aquoso para o estroma da córnea. A integridade estrutural e funcional do endotélio da córnea é vital para a manutenção da transparência da córnea (**Quadro 9-C**).

Quadro 9-C Transplante de córnea

- O transplante de córnea, também chamado de **queratoplastia penetrante**, é a forma mais comum de alotransplante de tecido (do grego *allos*, outro), com taxa de sucesso superior a 90%.
- Esse sucesso está relacionado a vários aspectos da córnea e do microambiente ocular: (1) a expressão do **complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II** é insignificante ou ausente na córnea normal; (2) a **córnea secreta fatores imunossupressores** que inibem o linfócito T e a ativação do complemento (Cap. 10, Sistema Linfático-Imunológico); (3) as células na córnea expressam o **ligante Fas**, que protege o olho de lesões mediadas por células por meio da eliminação por apoptose das células que podem determinar a lesão inflamatória (Cap. 3, Sinalização Celular); (4) as **células de Langerhans** da córnea (Cap. 11, Sistema Tegumentar) e as **células**

apresentadoras de antígenos são raras na córnea; (5) a córnea é **avascular** e **não possui vasos linfáticos**, impedindo a chegada de elementos imunológicos.

TÚNICA MÉDIA: ÚVEA

A úvea forma a túnica pigmentada vascularizada do olho e é dividida em três regiões: (1) **coroide**, (2) **corpo ciliar** e (3) **íris** (Fig. 9-7) (**Quadro 9-D**).

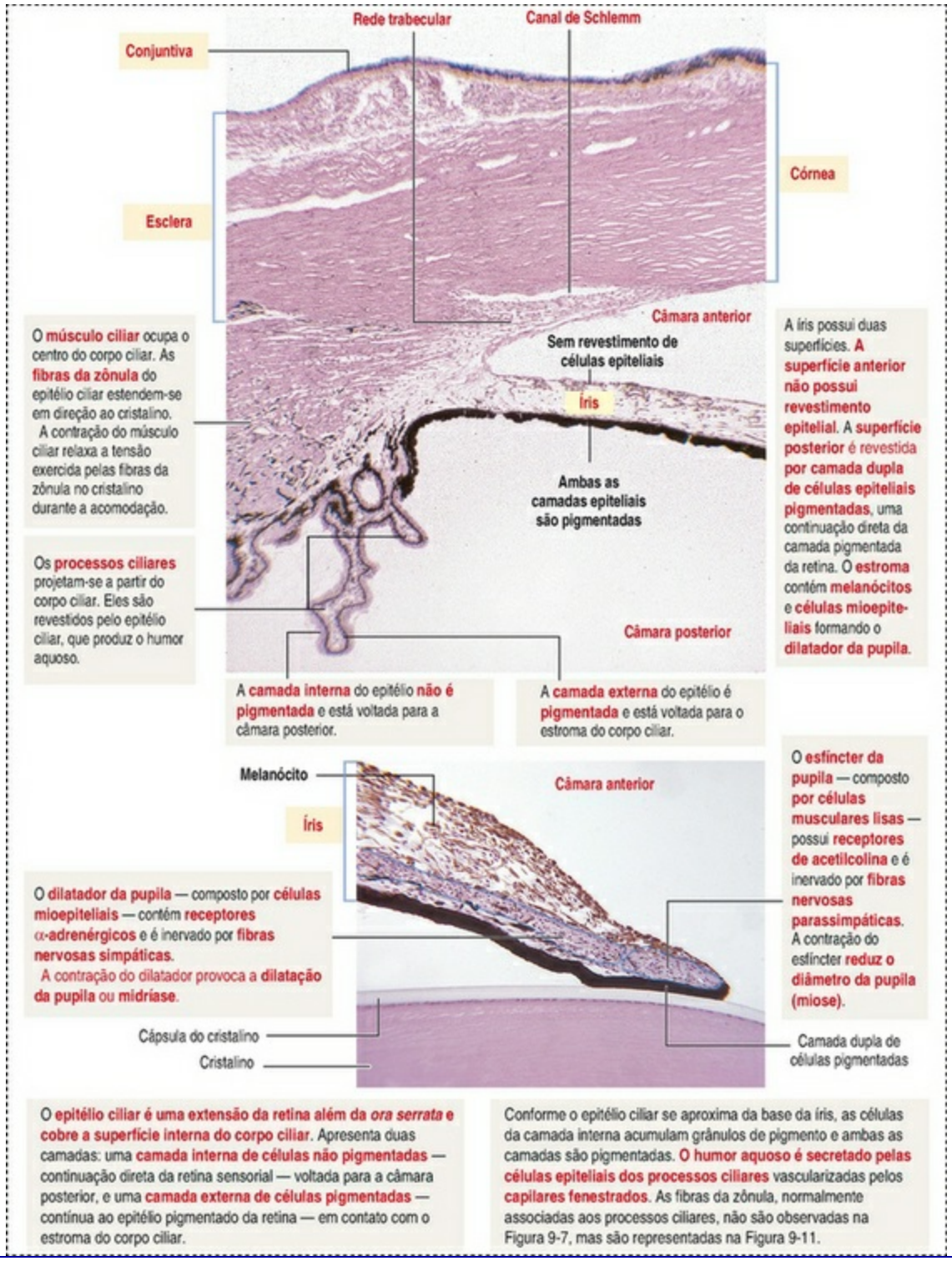


Figura 9-7 Corpo ciliar

Quadro 9-D Trato uveal

- O **trato uveal** apresenta relevância clínica. A úvea pode ser afetada por diversos processos inflamatórios conhecidos como **uveíte**, que podem atingir a íris (**irite**), o corpo ciliar (**ciclite**) e a coroide (**coroidite**).
- A inflamação da úvea pode ser secundária a uma **doença** ou **infecção imunomediada** (p. ex., citomegalovírus). Um exsudato inflamatório na coroidite pode levar ao descolamento da retina. A destruição inflamatória da coroide pode causar degeneração dos fotorreceptores, cuja nutrição depende da integridade da coroide.
- Os melanócitos são abundantes na coroide e podem dar origem a **melanomas oculares**, tumores malignos pigmentados que podem causar metástase sistêmica.

A **coroide** é composta por três camadas (Fig. 9-6):

1. A **membrana de Bruch**, o componente mais interno da coroide, consiste em uma rede de fibras colágenas e elásticas e de material da lâmina basal. A lâmina basal deriva do epitélio pigmentado da retina e do endotélio dos capilares fenestrados subjacentes.
2. A **camada coriocapilar** contém capilares fenestrados que fornecem oxigênio e nutrientes para as camadas externas da retina e da fóvea.
3. O **estroma da coroide** consiste em grandes artérias e veias cercadas por fibras colágenas e elásticas, fibroblastos, algumas células musculares lisas, neurônios do sistema nervoso autônomo e melanócitos.

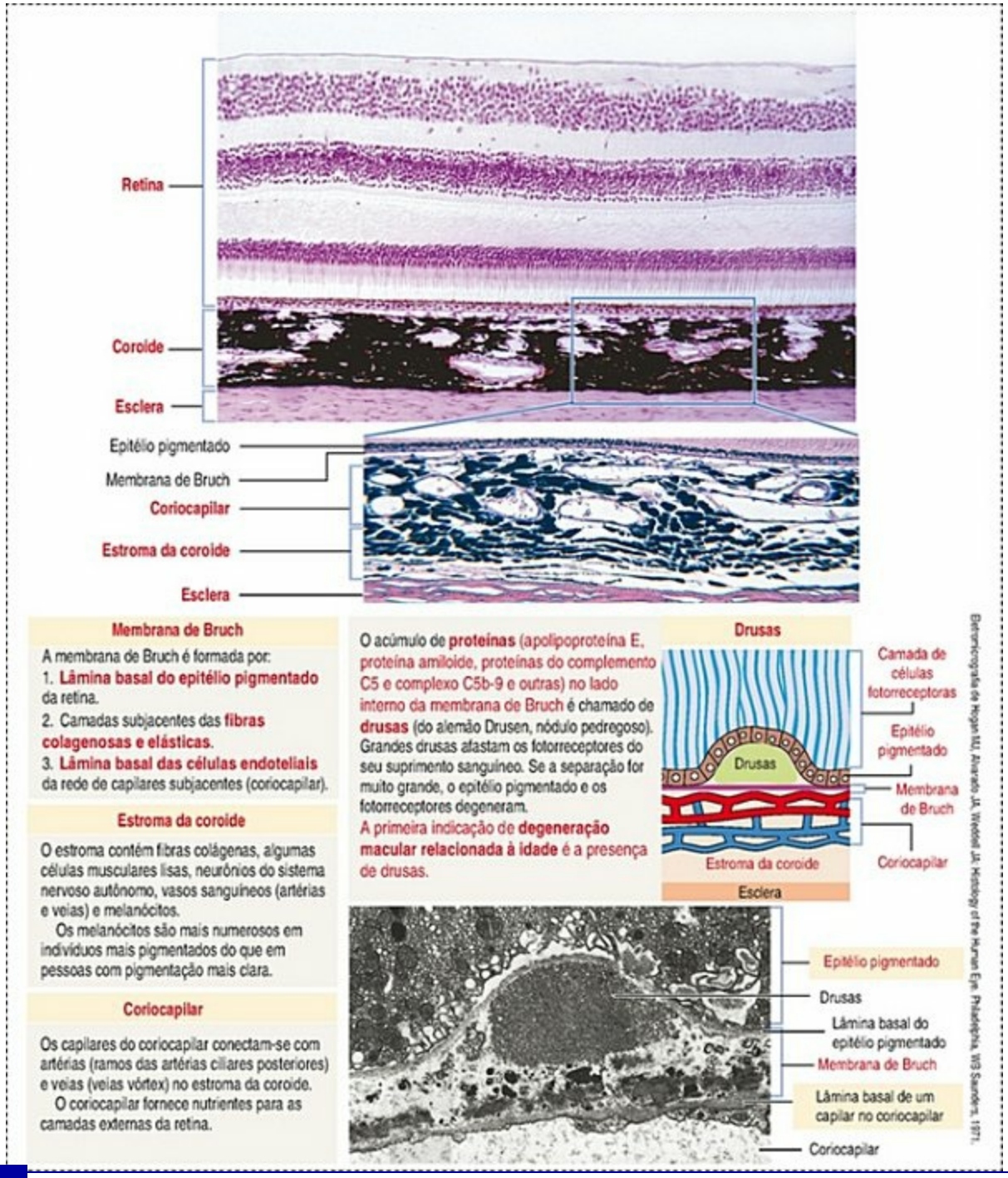


Figura 9-6 Estrutura da coroide

O **corpo ciliar** (Fig. 9-7) é anterior à *ora serrata* e representa a projeção ventral da coroide e da retina. Ele é composto por dois componentes: (1) **porção uveal** e (2) **porção neuroepitelial.**

A **porção uveal** do corpo ciliar inclui:

1. A continuação da camada externa da coroide, conhecida como **supraciliar.**
2. O **músculo ciliar**, um anel de tecido muscular liso que, **quando contraído**, **reduz o comprimento dos ligamentos suspensores circulares do cristalino**; isso é conhecido como **zônula ciliar.**
3. Uma camada de **capilares fenestrados** que fornece sangue para o músculo ciliar.

A **porção neuroepitelial** é constituída por duas camadas do **epitélio ciliar**:

1. Uma **camada epitelial pigmentada** externa, contínua ao epitélio pigmentado da retina. A camada epitelial pigmentada é sustentada por uma lâmina basal contínua à membrana de Bruch.
2. Uma **camada epitelial não pigmentada** interna, que é contínua à retina sensorial.

As características particulares dessas duas camadas de células epiteliais pigmentadas e não pigmentadas são:

1. **A superfícies apicais das células pigmentadas e não pigmentadas estão voltadas uma para a outra**.
2. O epitélio duplo é liso na sua extremidade posterior (*pars plana*) e pregueado na extremidade anterior (*pars plicata*) para formar os **processos ciliares**.
3. O **humor aquoso** é secretado pelas células epiteliais dos processos ciliares que são vascularizadas pelos capilares fenestrados (Fig. 9-8).

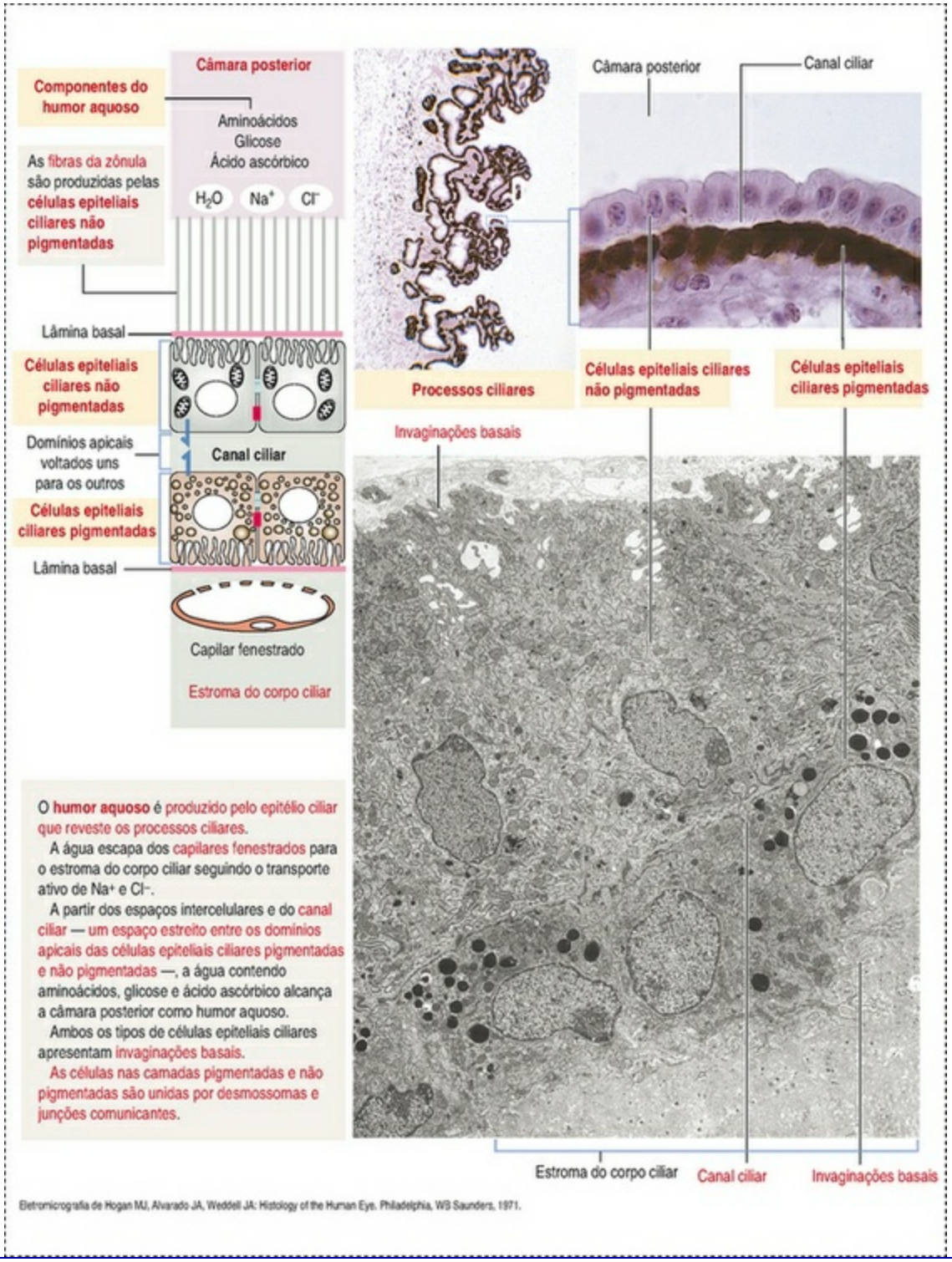


Figura 9-8 Estrutura do epitélio ciliar e secreção do humor aquoso

A **íris** é uma continuação do corpo ciliar e está localizada na frente do cristalino. Nessa posição, ela forma um portão para o fluxo de humor aquoso entre as câmaras anterior e posterior do olho, além de controlar a quantidade de luz que entra no olho.

A íris possui dois componentes: (1) a face **uveal anterior** ou **estromal** e (2) a superfície **neuroepitelial** posterior.

A **face uveal anterior** (externa) é de origem mesenquimal e possui superfície irregular. Ela é formada por **fibroblastos** e **melanócitos** pigmentados embebidos em uma matriz extracelular. O número de melanócitos pigmentados determina a cor da íris. Nos albinos, a íris aparece cor-de-rosa em razão de abundância de vasos sanguíneos. Os

vasos sanguíneos da íris possuem distribuição radial e podem se ajustar a mudanças no comprimento em paralelo às variações no diâmetro da pupila.

A **superfície neuroepitelial posterior** (interna) consiste em **duas camadas de epitélio pigmentado**. A camada externa, uma continuação da camada pigmentada do epitélio ciliar, é formada por **células mioepiteliais** que se tornam o músculo **dilatador da pupila**. O **músculo liso** do **esfíncter da pupila** está localizado no estroma da íris ao redor da pupila.

As três câmaras do olho

O olho contém três câmaras (Fig. 9-1): (1) a **câmara anterior**, (2) a **câmara posterior** e (3) a **cavidade vítrea**. A cavidade vítrea é o maior componente do olho. A maior parte do caminho óptico da córnea até a retina é pela cavidade vítrea.

A **câmara anterior** ocupa o espaço entre o **endotélio da córnea** (limite anterior) e a **superfície anterior da íris**, a **porção pupilar do cristalino** e a **base do corpo ciliar** (limite posterior). O ângulo circunferencial da câmara anterior é ocupado pela **rede trabecular**, um local de drenagem do humor aquoso para o **canal de Schlemm** (Figs. 9-9 e 9-10).

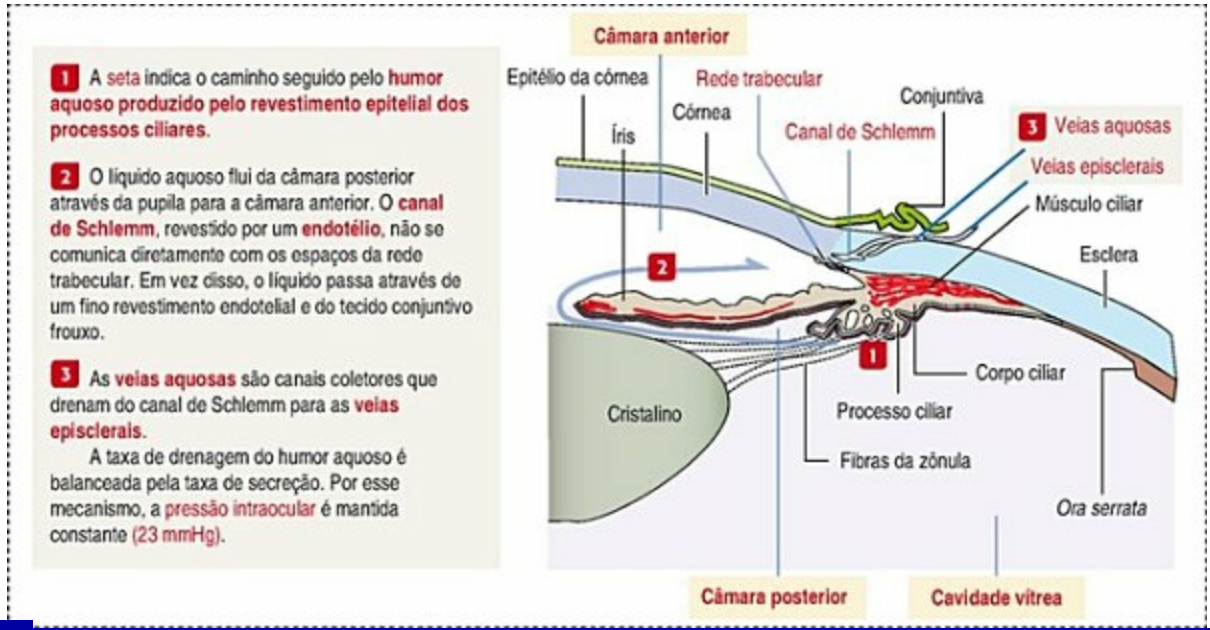


Figura 9-9 Trajetória do humor aquoso

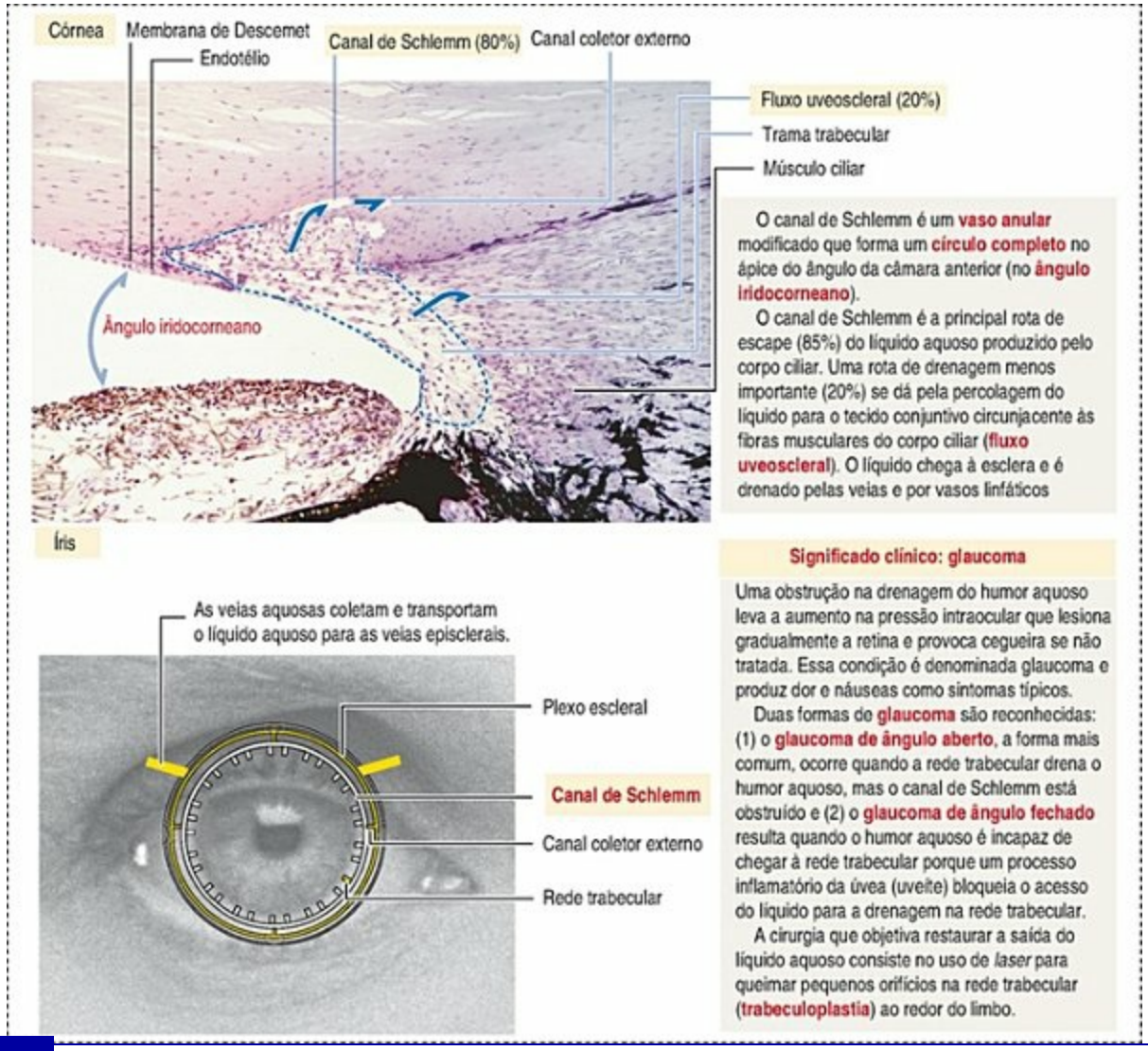


Figura 9-10 Canal de Schlemm

A **câmara posterior** (Fig. 9-9) é limitada em sua parte anterior pela **superfície posterior da íris** e, em sua parte posterior, pelo cristalino e pelas **fibras da zônula** (ligamentos suspensores do cristalino). O ângulo circunferencial é ocupado pelos **processos ciliares**, o local de produção do humor aquoso.

A **cavidade vítrea** é ocupada por uma substância gelatinosa transparente — o **humor vítreo** — e estende-se do cristalino até a retina. O humor vítreo contém principalmente água (99%), **ácido hialurônico** e **fibrilas colágenas do tipo II**, um parente próximo do colágeno na cartilagem. É importante lembrar, da discussão sobre a matriz extracelular do tecido conjuntivo, que o ácido hialurônico glicosaminoglicano possui significante afinidade pela água. O ácido hialurônico totalmente hidratado, associado às fibrilas colágenas amplamente espaçadas, é responsável pelas mudanças no volume vítreo. O ácido hialurônico e o colágeno do tipo II são produzidos pelos **hialócitos**.

CRISTALINO (OU LENTE)

A córnea, as três câmaras do olho e o cristalino são três estruturas transparentes através

das quais a luz precisa passar para chegar à retina. Observe que a superfície de refração da córnea é uma interface entre o ar e o tecido e que o cristalino está em um ambiente líquido cujo índice de refração é maior do que o do ar.

O **cristalino** é uma estrutura transparente, biconvexa, elástica e avascular (Fig. 9-11). As **fibras da zônula**, que são compostas de fibrilas elásticas e de uma matriz polissacarídica, estendem-se do epitélio ciliar e inserem-se na porção equatorial da cápsula. Elas mantêm o cristalino no local e, durante a **acomodação**, mudam o formato e a potência óptica do cristalino em resposta às forças exercidas pelo músculo ciliar. As fibras da zônula sustentam o cristalino "como um cabo de fios sustenta uma tenda".

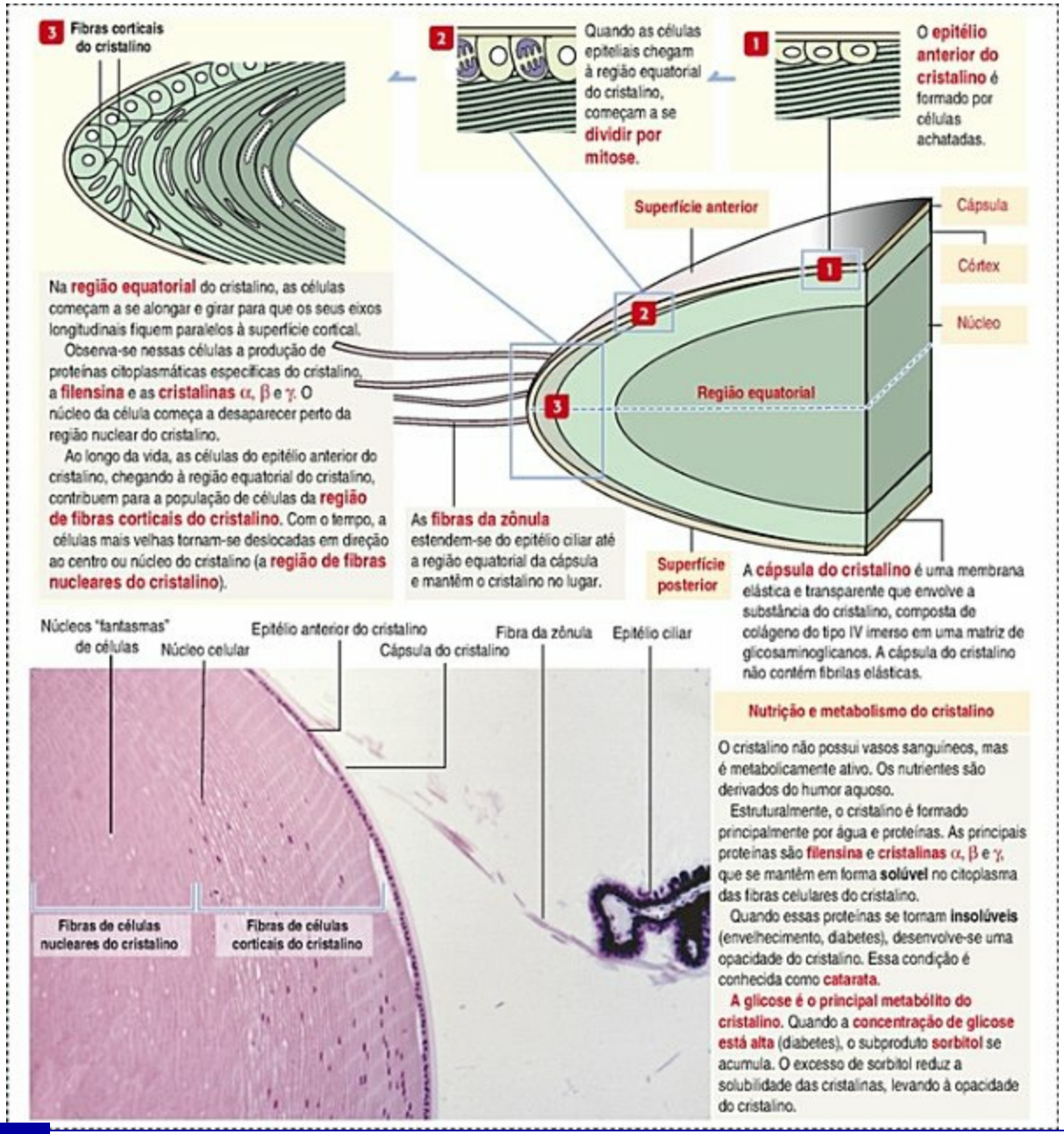


Figura 9-11 Cristalino (ou lente)

O cristalino consiste em uma série de conchas ou camadas concêntricas formando a **substância do cristalino**. A parte interna do cristalino é o **núcleo**. A parte externa é o

córtex. O **epitélio anterior** possui uma única camada de células epiteliais e é a fonte de novas células do cristalino. O epitélio posterior desaparece logo na formação do cristalino. O epitélio anterior e a substância do cristalino são cercados pela **cápsula do cristalino**. Não existe camada de células epiteliais abaixo da superfície posterior da cápsula.

A **cápsula do cristalino** é uma estrutura espessa, acelular e flexível, semelhante a uma membrana basal transparente, que contém **fibrilas colágenas do tipo IV** e uma **matriz com glicosaminoglicanos**. Abaixo da porção anterior da cápsula, há uma camada única de **células epiteliais cúbicas** que se estende posteriormente até a região equatorial. Na **região cortical do cristalino**, células alongadas e organizadas concentricamente (chamadas de **fibras corticais do cristalino**) **originam-se do epitélio anterior na região do equador**. As fibras corticais do cristalino contêm núcleo e organelas. O núcleo e as organelas finalmente desaparecem quando as fibras corticais do cristalino se aproximam do centro do cristalino — a **região de fibras nucleares do cristalino**.

A diferenciação das células do cristalino consiste no aparecimento de proteínas do citoesqueleto exclusivas: (1) **filensina**, um filamento intermediário que contém locais de fixação para as cristalinas e (2) as proteínas específicas do cristalino chamadas de **cristalinas** (α, β e γ). A filensina e as cristalinas mantêm a conformação e a transparência das células das fibras do cristalino.

As fibras da célula do cristalino interdigitam-se na **região da sutura** medial. Nesses locais de contato, junções comunicantes e alguns desmossomos promovem a associação dos processos citoplasmáticos. A região cortical interna e o centro do cristalino são formados por fibras do cristalino mais antigas sem núcleo. Cerca de 80% da glicose disponível é metabolizada pelo cristalino.

Significado clínico: catarata

A **catarata** é uma opacidade do cristalino causada por mudança na solubilidade das proteínas do cristalino à medida que envelhecem. Essa condição provoca alta dispersão da luz pelos agregados de filensina e cristalinas e prejudica a visão acurada. A catarata pode ser cortical, nuclear ou posterior subcapsular. A maioria dos casos de catarata relacionada ao envelhecimento é de **catarata cortical**. A catarata absorve e dispersa mais a luz do que as regiões normais do cristalino, produzindo luz mais espalhada e redução no contraste da imagem na retina. O resultado é a redução da acuidade visual.

A **cirurgia de catarata** consiste em uma pequena incisão feita através da periferia da córnea atrás do canal de Schlemm. Após a abertura da cápsula anterior do cristalino com um bisturi, o córtex anterior e o núcleo são removidos por uma linha de sucção. A cápsula posterior é deixada intacta. Uma lente de silicone flexível, enrolada como um

pequeno tubo, é inserida e abre-se dentro do olho no seu formato original. A pequena incisão não necessita de sutura após a conclusão do procedimento.

Acomodação visual

A nitidez das imagens distantes e próximas focadas na retina depende do **formato** do cristalino (Fig. 9-12). A **acomodação** define o processo pelo qual o cristalino se torna **mais arredondado** para focar a imagem de um **objeto próximo** na retina e torna-se **mais achatado** quando a imagem de um **objeto distante** é focado na retina.

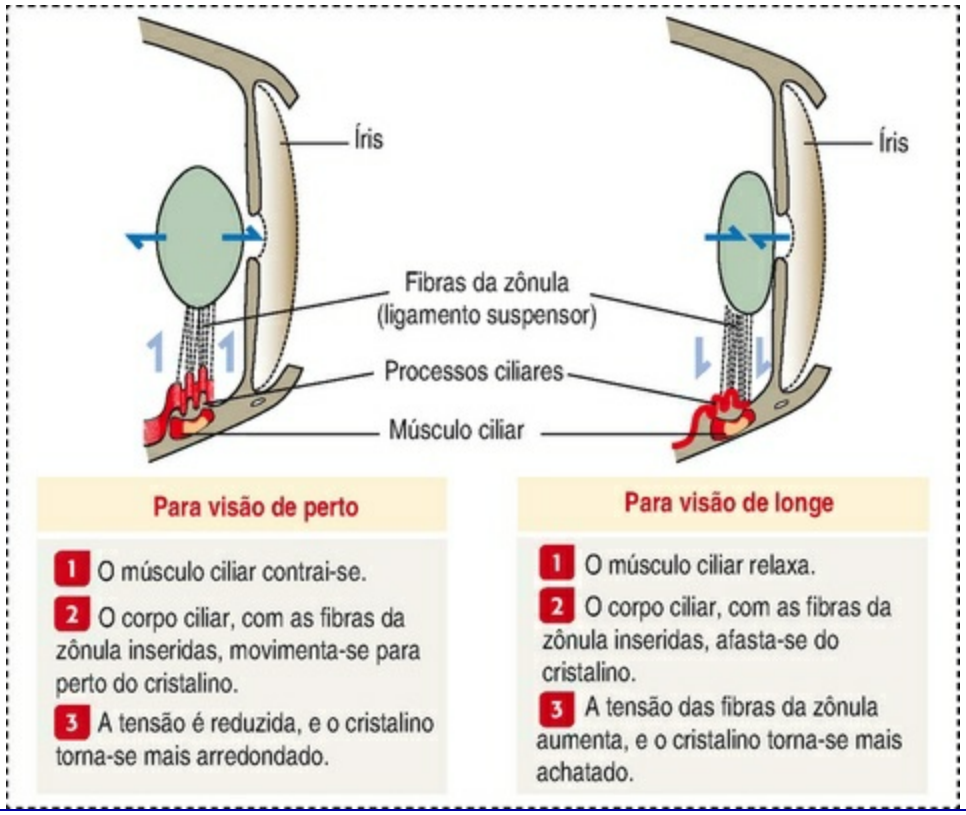


Figura 9-12 Acomodação visual

A acomodação determina que a distância entre o centro do cristalino e a retina é equivalente à distância focal necessária para a formação de uma imagem nítida na retina.

Três componentes contribuem para o processo de acomodação: (1) o **músculo ciliar**, (2) o **corpo ciliar** e (3) os **ligamentos suspensores**, inseridos na região equatorial da cápsula do cristalino.

Quando o músculo ciliar se **contrai**, o corpo ciliar se movimenta em direção ao cristalino. Consequentemente, a tensão dos ligamentos suspensores é reduzida, e a cápsula elástica do cristalino permite que o cristalino adquira formato esférico. Um cristalino mais arredondado facilita a **visão de perto**.

Quando o músculo ciliar **relaxa**, o corpo ciliar mantém a tensão dos ligamentos suspensores que puxam na circunferência do cristalino. Assim, o cristalino permanece

mais achatado para permitir a **visão de longe**. Essa condição é conhecida como **emetropia** (do grego *emmetros*, na medida certa; *opia*, referente ao olho) ou visão normal.

Se o globo ocular é muito profundo ou a curvatura do cristalino não é plana o suficiente, a imagem de um objeto distante se forma em um plano **à frente da retina**. Os objetos distantes ficam borrados porque eles estão fora de foco, mas a visão de perto é normal. Essa condição é chamada **miopia** (do grego, *myein*, fechar) ou **vista curta**.

Se o globo ocular é muito raso e a curvatura do cristalino é muito plana, a imagem distante é formada em um plano **atrás da retina**. Os objetos distantes têm boa resolução, mas os objetos que estão perto, não. Essa condição é chamada **hipermetropia** (do grego *hyper*, aumentada ou **vista longa**.

As pessoas idosas tornam-se hipermétropes à medida que o cristalino perde a elasticidade. Essa forma de hipermetropia é conhecida como **presbiopia** (do grego *presbys*, idoso).

As dificuldades de acomodação podem ser melhoradas pelo uso de lentes. Uma lente divergente corrige a miopia; uma lente convergente corrige a hipermetropia.

CAMADA INTERNA: RETINA

A retina apresenta duas regiões (Fig. 9-13): (1) uma camada externa, o **epitélio não sensorial pigmentado da retina**, e (2) outra interna, a **retina sensorial** (**Quadro 9-E**).

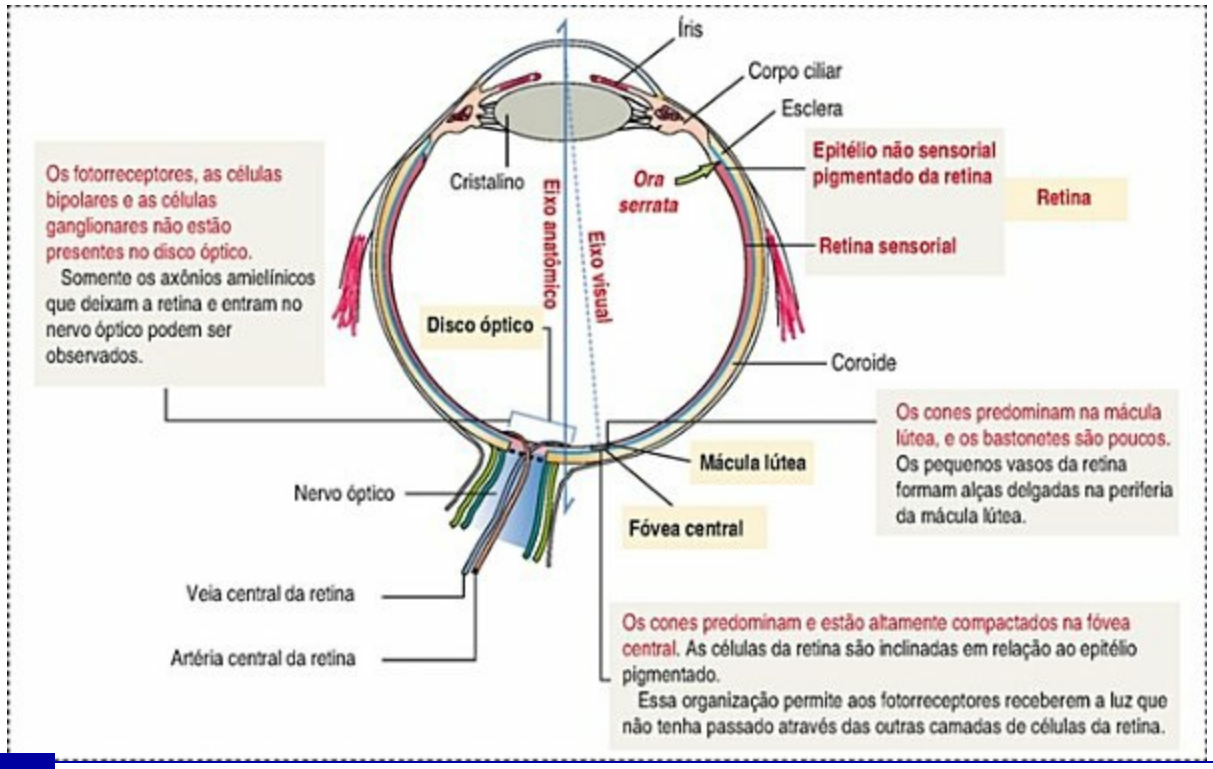


Figura 9-13 Regiões da retina

Quadro 9-E Destaques da retina

- A retina deriva do neuroectoderma e representa uma extensão do cérebro. A retina é uma camada estratificada de células nervosas formada por duas camadas: (1) uma externa, o **epitélio pigmentado da retina** e (2) outra interna, a **retina sensorial**.
- O **epitélio não sensorial pigmentado da retina** é um **epitélio cúbico simples** com grânulos de **melanina**.
- A **retina sensorial** estende-se, posteriormente, da margem do **disco óptico** para o **epitélio ciliar**, anteriormente.
- O disco óptico inclui a **papila óptica**, formada por fibras nervosas proeminentes que passam da retina para o nervo óptico. A papila óptica não possui fotorreceptores e representa o **ponto cego** da retina.
- A **fóvea central** é a área de visão mais nítida.

O **epitélio não sensorial pigmentado da retina** é uma camada única de células cúbicas que se estende da margem do **disco óptico** até a ***ora serrata***, onde continua como a camada pigmentada do epitélio ciliar.

O domínio apical do epitélio cúbico não sensorial pigmentado é selado por **junções de oclusão** para formar a **barreira externa da retina** (Fig. 9-14). Os grânulos de **melanina** estão presentes no citoplasma apical e nos processos celulares apicais. Os grânulos de melanina absorvem o excesso de luz que chega aos fotorreceptores.

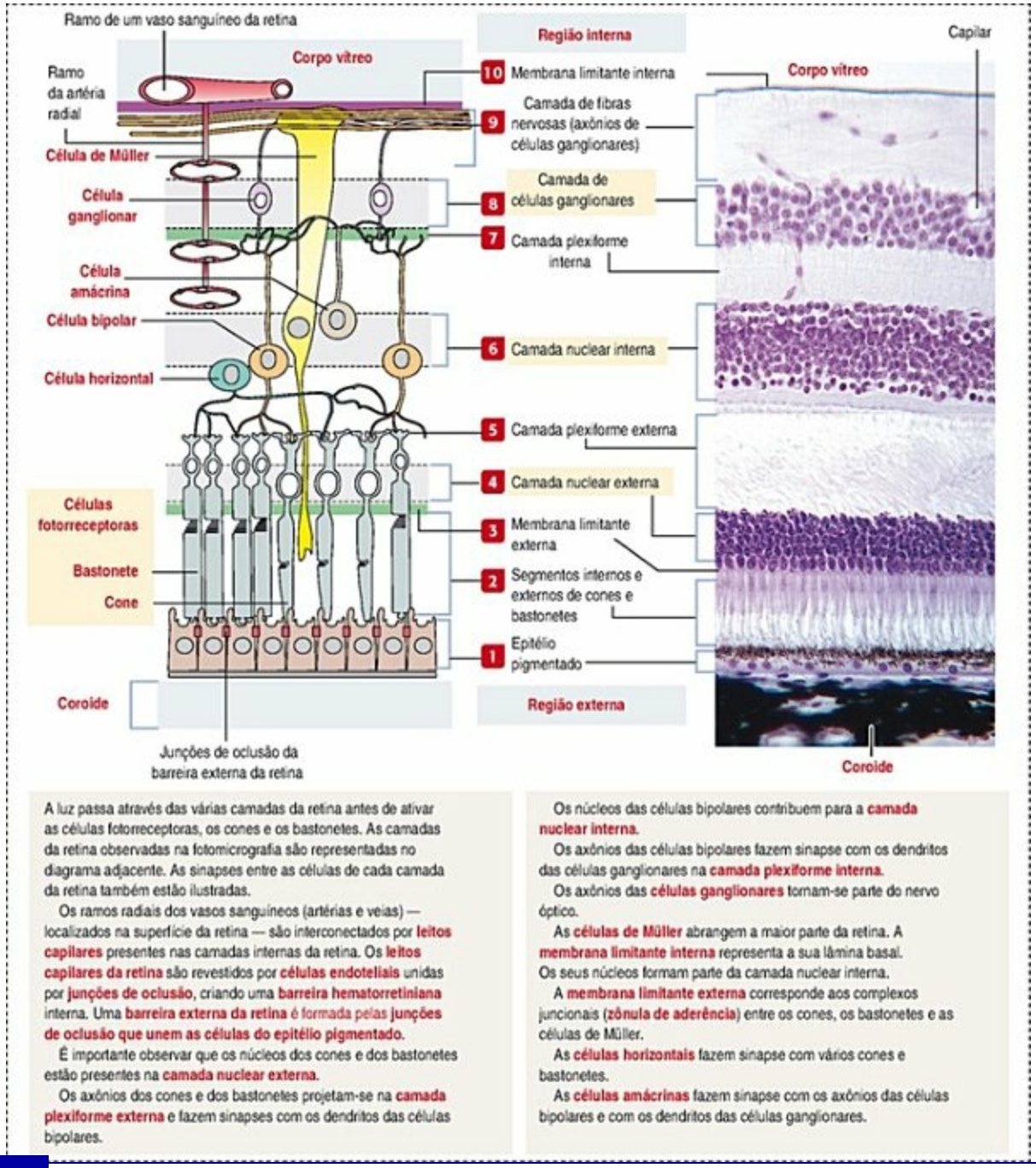


Figura 9-14 Camadas da retina

A superfície apical contém **microvilosidades** que envolvem os segmentos externos dos fotorreceptores (cones e bastonetes). Nesse local, a retina sensorial e o epitélio pigmentado estão aderidos um ao outro por um material extracelular amorfo, a **matriz interfotorreceptora** (Fig. 9-15).

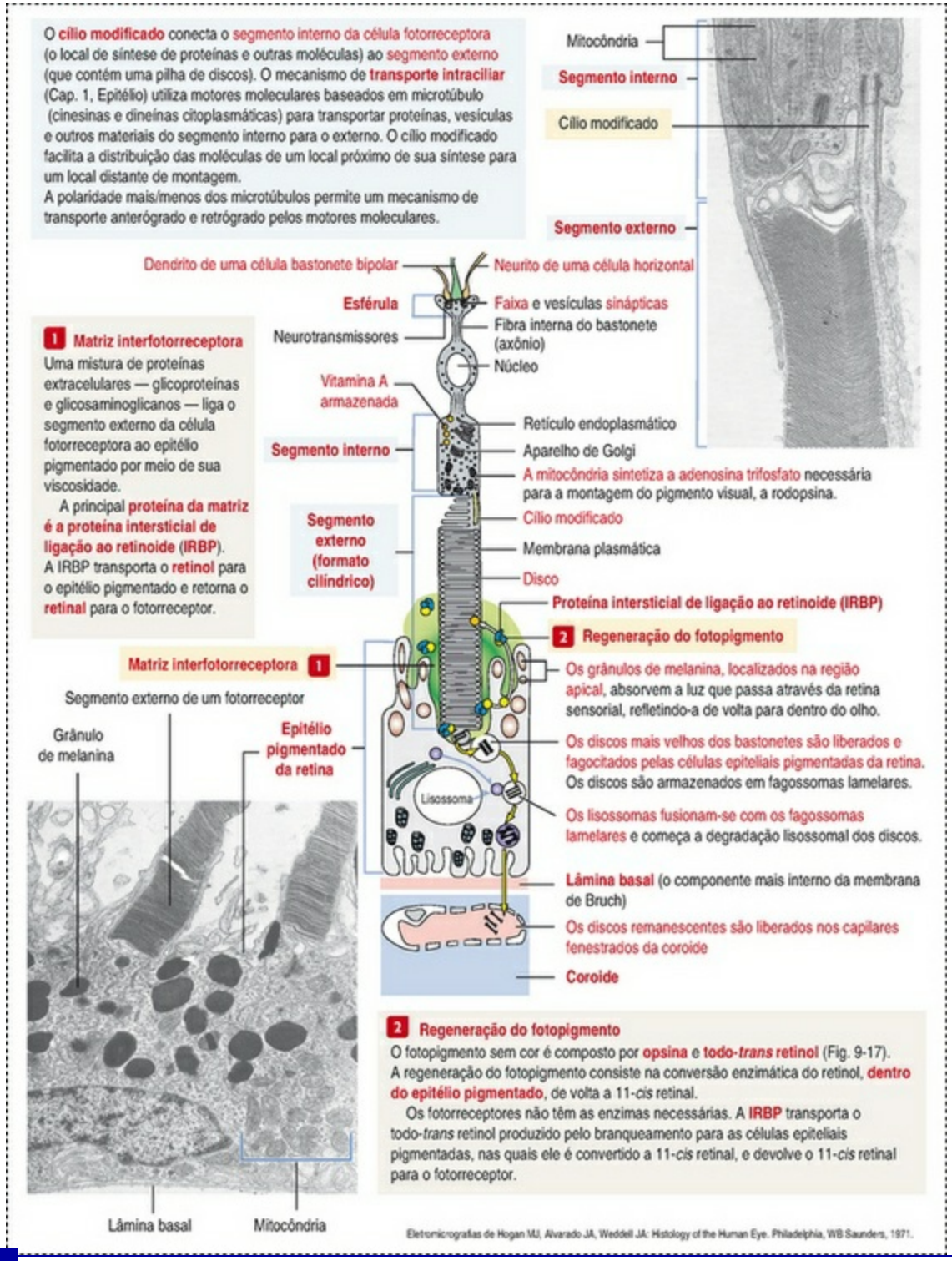


Figura 9-15 Fotorreceptores: bastonetes

A camada da **retina sensorial** interna estende-se da margem do **disco óptico** até o **epitélio ciliar**. A retina sensorial apresenta duas particularidades clínicas e anatômicas importantes: (1) a **fóvea central**, uma depressão rasa de cerca de 2,5 mm de diâmetro, e (2) a **mácula lútea**, uma borda amarela ao redor da fóvea central. **A fóvea é a área da retina na qual a visão é mais nítida e é atravessada pelo eixo visual.** Discutiremos essas estruturas mais adiante.

Significado clínico: descolamento da retina

A separação das duas camadas por trauma, doença vascular, distúrbios metabólicos e envelhecimento resulta no **descolamento da retina**. O descolamento da retina afeta a viabilidade da retina sensorial e pode ser corrigido por cirurgia a *laser*.

O significado clínico do descolamento do epitélio não sensorial pigmentado da retina da retina sensorial é importante em razão das seguintes funções do epitélio pigmentado:

1. **Transporte de nutrientes dos vasos sanguíneos da coroide para as camadas externas da retina sensorial.**
2. **Remoção dos resíduos metabólicos da retina sensorial.**
3. **Fagocitose ativa e a reciclagem dos discos fotorreceptores liberados do segmento externo dos cones e bastonetes.**
4. **Síntese dos componentes da lâmina basal da membrana de Bruch**, à qual o epitélio pigmentado da retina está firmemente aderido.
5. Ele é fundamental para a **formação do fotopigmento rodopsina** porque regenera o fotopigmento sem cor pela conversão de **todo-*trans* retinol** em **retinal**, que retorna para o fotorreceptor pela **proteína intersticial de ligação ao retinoide** (**IRBP**, *interstitial retinoid-binding protein*), uma proteína importante na matriz interfotorreceptora (Fig. 9-15).

Camadas celulares da retina

Quatro grupos de células são encontrados na **retina sensorial** (Fig. 9-14):

1. **Neurônios fotorreceptores — cones** e **bastonetes.**
2. **Neurônios condutores — células bipolares** e **ganglionares.**
3. **Neurônios de associação — células horizontais** e **amácrinas.**
4. **Células neurogliais de sustentação — células de Müller.**

Neurônios fotorreceptores: bastonetes e cones

Os bastonetes (Fig. 9-15) e os cones (Fig. 9-16) ocupam regiões específicas na retina sensorial. Os cones são predominantes na fóvea central e percebem cores e detalhes. Os bastonetes estão concentrados na periferia e funcionam nas visões periférica e noturna.

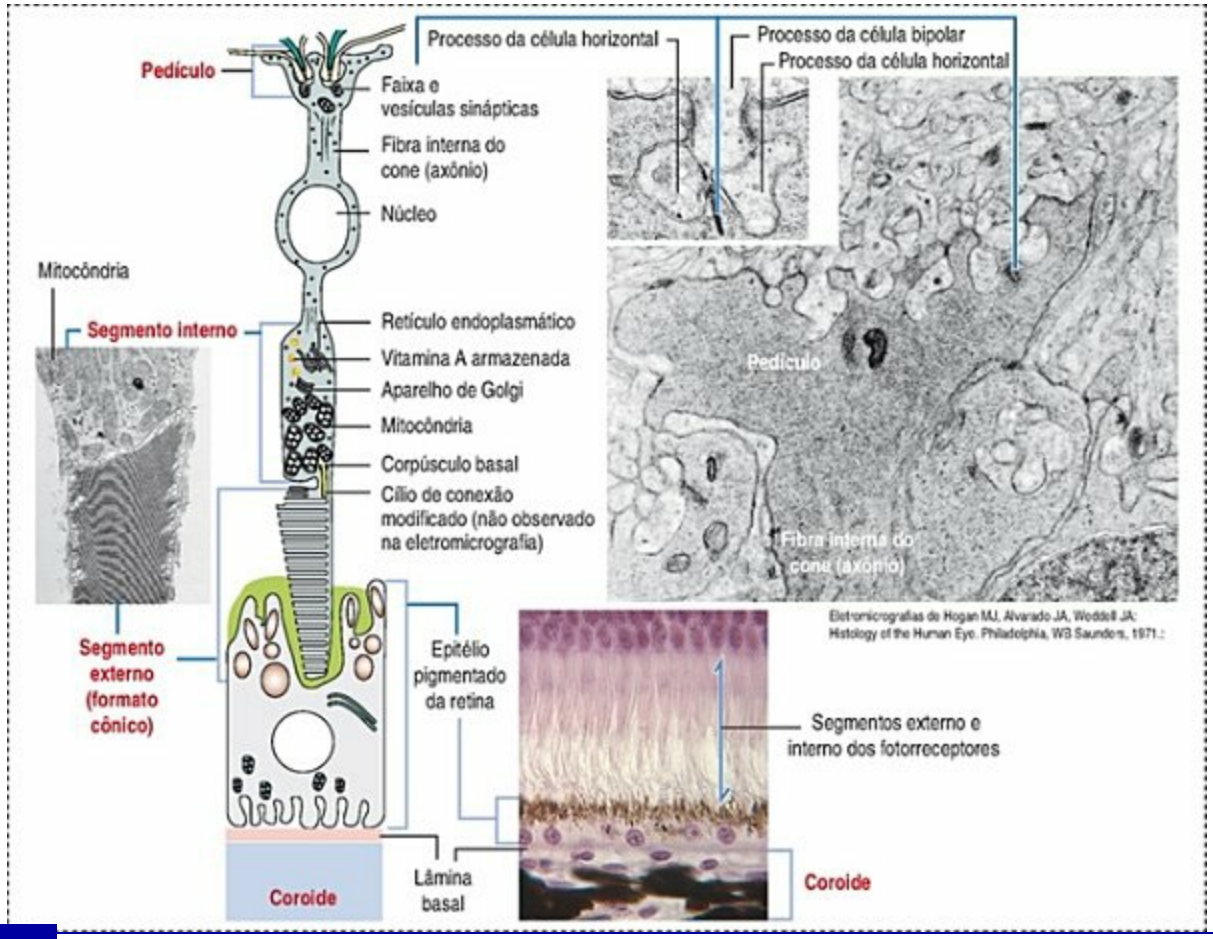


Figura 9-16 Fotorreceptores: cones

Os cones e os bastonetes são células alongadas com polaridade estrutural e funcional específica. Eles possuem dois segmentos principais: um **segmento externo** e um **segmento interno**. O **segmento externo** contém pilhas de **discos membranosos** achatados que abrigam um fotopigmento. Os discos são invaginações da membrana plasmática que se soltam conforme se afastam do **cílio** modificado, a região que conecta os segmentos externo e interno.

Os vários componentes dos discos são sintetizados no segmento interno e transportados pelos motores moleculares (cinesinas e dineínas citoplasmáticas) pelos microtúbulos em direção ao segmento externo cruzando a ponte citoplasmática estreita que contém o cílio modificado. Discutimos no Capítulo 1, Epitélio, os detalhes do mecanismo de **transporte intraciliar**.

A produção e a renovação dos discos são contínuas. Os novos discos são adicionados próximo ao cílio. Os discos velhos movimentam-se em direção ao epitélio pigmentado da retina e, uma vez que alcancem a ponta do segmento externo, são fagocitados pelas células do epitélio pigmentado. A duração do processo de reciclagem dos discos é de cerca de 10 dias.

O **segmento interno** apresenta abundância de mitocôndrias — envolvidas na síntese de trifosfato de adenosina (ATP), Aparelho de Golgi e retículo endoplasmático granular e agranular. O cílio modificado possui **nove duplas de microtúbulos periféricos**, mas **sem o par central de microtúbulos**. A porção terminal dos

fotorreceptores é equivalente a um axônio formando contatos sinápticos com os processos citoplasmáticos — **neuritos** — das células bipolares e das células horizontais.

Existem três significativas **diferenças entre os cones e os bastonetes**:

1. O **segmento externo é cilíndrico nos bastonetes e com formato cônico nos cones**.
2. Os **bastonetes** terminam em um pequeno botão ou **esférula do bastonete**, que faz contato com os dendritos das células bipolares e os neuritos das células horizontais. Os **cones** terminam em um espesso **pedículo do cone**. O pedículo do cone também faz sinapse com as células bipolares e horizontais. As terminações sinápticas dos cones e dos bastonetes — esférulas e pedículos — contêm uma **faixa sináptica** cercada pelas **vesículas sinápticas** (Quadro 9-F).
3. Os bastonetes contêm o fotopigmento **rodopsina** (Fig. 9-17). Os cones contêm um pigmento semelhante chamado **iodopsina**. A rodopsina opera durante a visão noturna. A iodopsina percebe os detalhes e discrimina as cores (azul, verde e vermelho). A rodopsina e a iodopsina são proteínas transmembranares ligadas ao grupo prostético **11-*cis* retinal**. A proteína que não possui o grupo prostético é chamada **opsina** (Quadro 9-G).

Quadro 9-F Faixa sináptica

- A **faixa sináptica** (ou **sinapse em fita**) é uma estrutura especializada do terminal axônico do fotorreceptor cercada por numerosas vesículas sinápticas contendo neurotransmissores. As faixas sinápticas são observadas em: (1) terminais sinápticos dos fotorreceptores que se conectam com terminais das células bipolares e horizontais (camada plexiforme externa) e (2) entre as células bipolares e células ganglionares ou células amácrinas (camada plexiforme interna). As sinapses em fita também são observadas em **células pilosas** (orelha interna) e **pinealócitos** (glândula pineal).
- Uma propriedade da faixa sináptica é a rápida liberação de neurotransmissores.
- Um dos componentes da sinapse em fita é a **picacurina**, uma distroglicana ligante na retina. A picacurina está localizada na fenda sináptica na sinapse em fita do fotorreceptor e está envolvida na formação da sinapse em fita.
- É importante lembrar que as mutações no complexo distrofina-distroglicana provocam várias formas de distrofia muscular (Cap. 6, Tecido Muscular). Os indivíduos com distrofias musculares de Duchenne e Becker apresentam anormalidades na percepção visual.

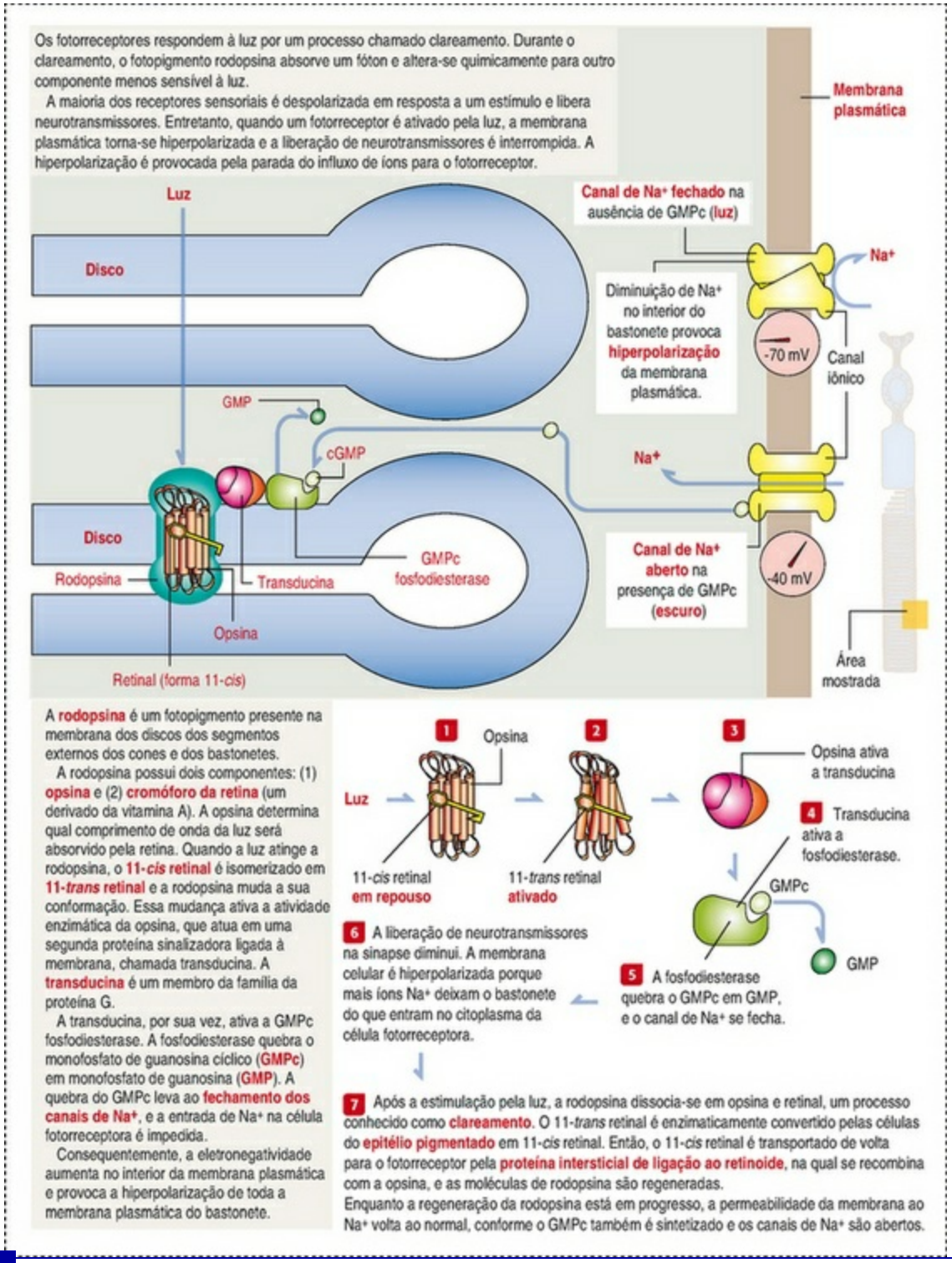


Figura 9-17 Pigmento visual: rodopsina

Quadro 9-G Retinite pigmentosa

- A retinite pigmentosa (RP) compreende uma variedade de defeitos hereditários da retina que provocam cegueira. O primeiro indício de RP é a cegueira noturna provocada pela degeneração dos bastonetes, células fotorreceptoras. O suprimento sanguíneo para a retina diminui, e um pigmento é observado na superfície da retina (daí o nome retinite pigmentosa).
- Os genes da RP estão localizados no **cromossomo X** e no **cromossomo 3**. O gene para o pigmento visual **rodopsina** também está localizado na mesma região do cromossomo 3. As mutações no gene da *rodopsina* provocam a RP. A

periferina, uma proteína componente dos bastonetes, é codificada por um gene da família RP no **cromossomo 6**.

Existem três fotopigmentos diferentes nos cones com diferentes absorbância e sensibilidade à luz azul (420 nm), luz verde (535 nm) e luz vermelha (565 nm), respectivamente. A isomerização do 11-*cis* retinal para 11-*trans* retinal é idêntica nos cones e bastonetes.

Neurônios condutores: células bipolares e ganglionares

As células bipolares e ganglionares conduzem o impulso recebido pelas células fotorreceptoras.

As duas classes principais de células bipolares podem ser divididas em (Fig. 9-18):

1. **Células bipolares dos bastonetes**, ligadas às **esférulas dos bastonetes**.
2. **Células bipolares dos cones**, ligadas aos **pedículos dos cones**. As células bipolares dos cones apresentam duas classes principais: as **células bipolares menores do cone** e as **células bipolares difusas do cone**.

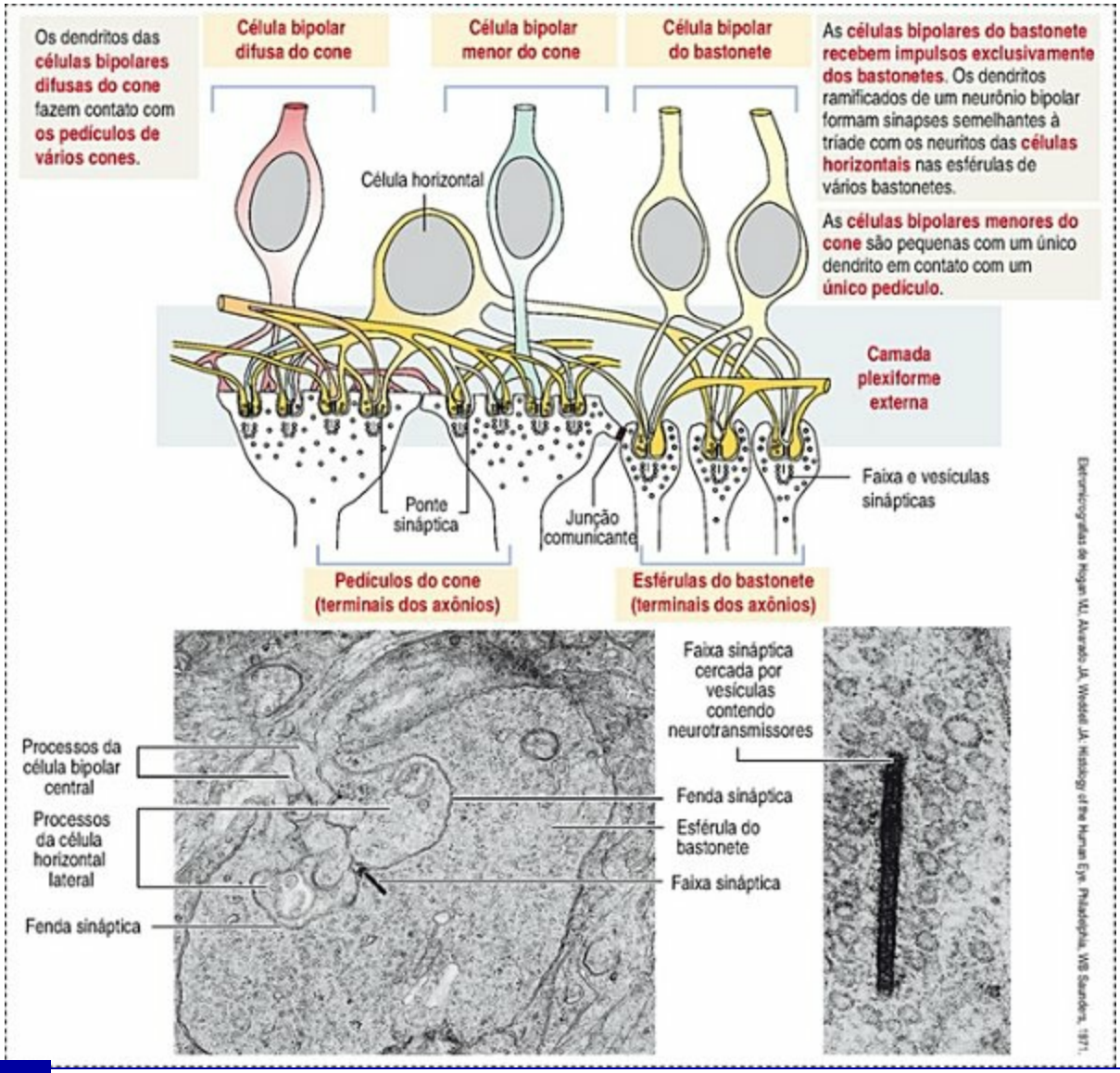


Figura 9-18 Esférulas dos bastonetes e os pedículos dos cones

Os dendritos das **células bipolares difusas do cone** se ramificam no interior da **camada plexiforme externa** e fazem contato com vários pedículos do cone. No polo oposto, o axônio de uma célula bipolar difusa se projeta na **camada plexiforme interna** e faz contato com os dendritos das células ganglionares.

As **células bipolares menores do cone** fazem sinapse com um **único pedículo do cone** e com um único axônio que faz contato com uma **única célula ganglionar**. Essencialmente, **as células bipolares menores ligam um único cone a uma fibra do nervo óptico**. Em contraste, **as células bipolares difusas possuem diversas vias de entrada e saída**. Os núcleos das células bipolares formam parte da **camada nuclear interna** da retina.

As **células ganglionares** estendem os seus dendritos na **camada plexiforme interna**; os axônios formam parte do nervo óptico. Existem duas classes de células ganglionares: (1) **células ganglionares difusas**, em contato com várias células bipolares, e (2) **células ganglionares menores**, com seus dendritos fazendo contato com uma única célula bipolar menor. Observe que as células ganglionares menores

recebem impulsos somente dos cones.

Neurônios de associação: células horizontais e amácrinas

As células horizontais e amácrinas não possuem axônios ou dendritos, somente **processos neuríticos que conduzem em ambas as direções**. Os núcleos das células horizontais e amácrinas contribuem para a **camada nuclear interna**.

As **células horizontais** dão origem aos **neuritos** que terminam nos **pedículos dos cones**. Uma única ramificação do neurito faz sinapse com **esférulas dos bastonetes** e com **pedículos dos cones** (Fig. 9-18). Essas sinapses neuríticas ocorrem na **camada plexiforme externa** da retina. Essa distribuição de neuritos e axônios indica que as **células horizontais integram cones e bastonetes de áreas adjacentes da retina**.

As **células amácrinas** são encontradas na borda interna da **camada nuclear interna**. Elas possuem um único processo neurítico que se ramifica para se ligar aos terminais axônicos das células bipolares e às ramificações dendríticas das células ganglionares (Fig. 9-19).

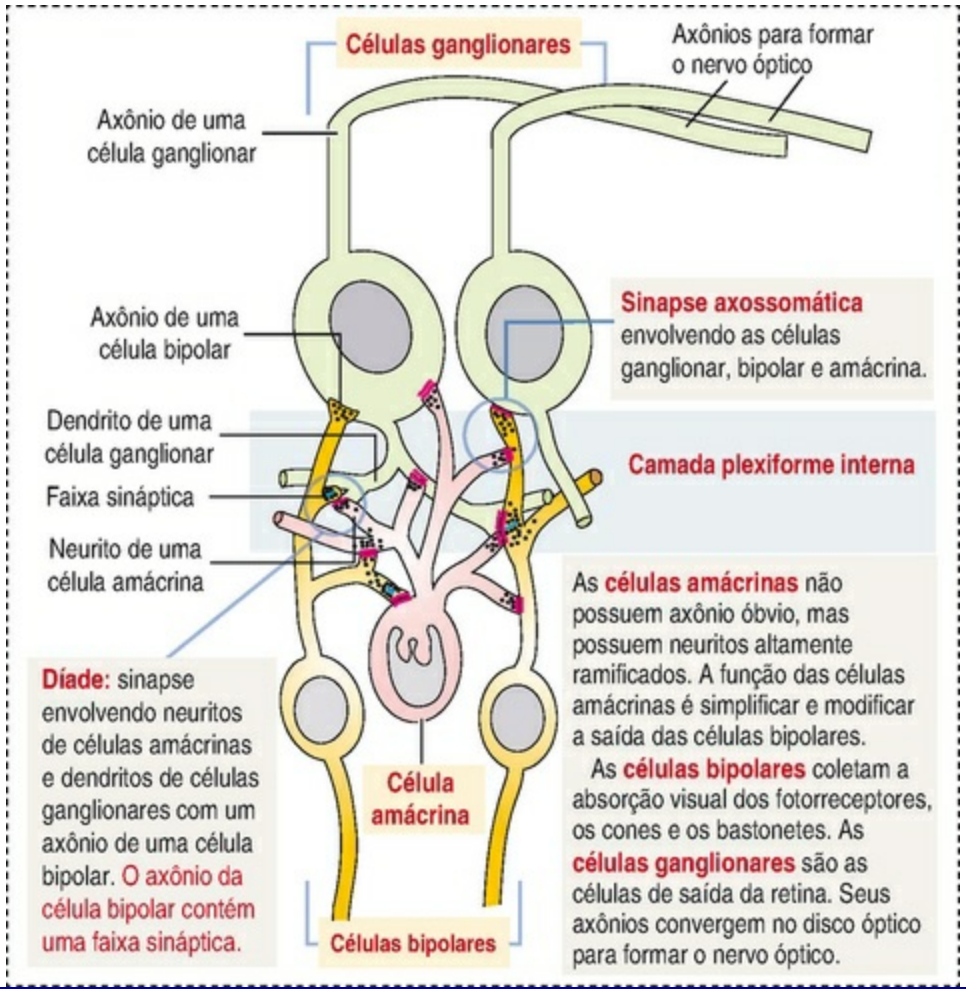


Figura 9-19 Neurônios de condução e de integração

Células gliais de sustentação: células de Müller

Os núcleos das células de Müller estão localizados na **camada nuclear interna**. Os processos citoplasmáticos estendem-se para as **membranas limitantes externa** e **interna**. A membrana limitante interna representa a lâmina basal das células de Müller e serve para separar a retina do corpo vítreo.

Os processos citoplasmáticos das células de Müller preenchem os espaços entre os fotorreceptores e as células bipolares e ganglionares. Nos locais de contato no segmento externo dos fotorreceptores, uma **zônula aderente** e **microvilosidades** que se estendem das células de Müller estabilizam a associação entre os fotorreceptores neuronais e as células gliais de Müller. Além das células gliais de Müller, células microgliais estão presentes em todas as camadas.

Fóvea central e disco óptico

A **fóvea central**, cercada pela **mácula lútea** (Figs. 9-20 e 9-21), é uma área especializada da retina para a acuidade visual sob iluminação normal e no escuro. O **disco óptico**, que inclui a **papila óptica**, não é adequado para a visão.

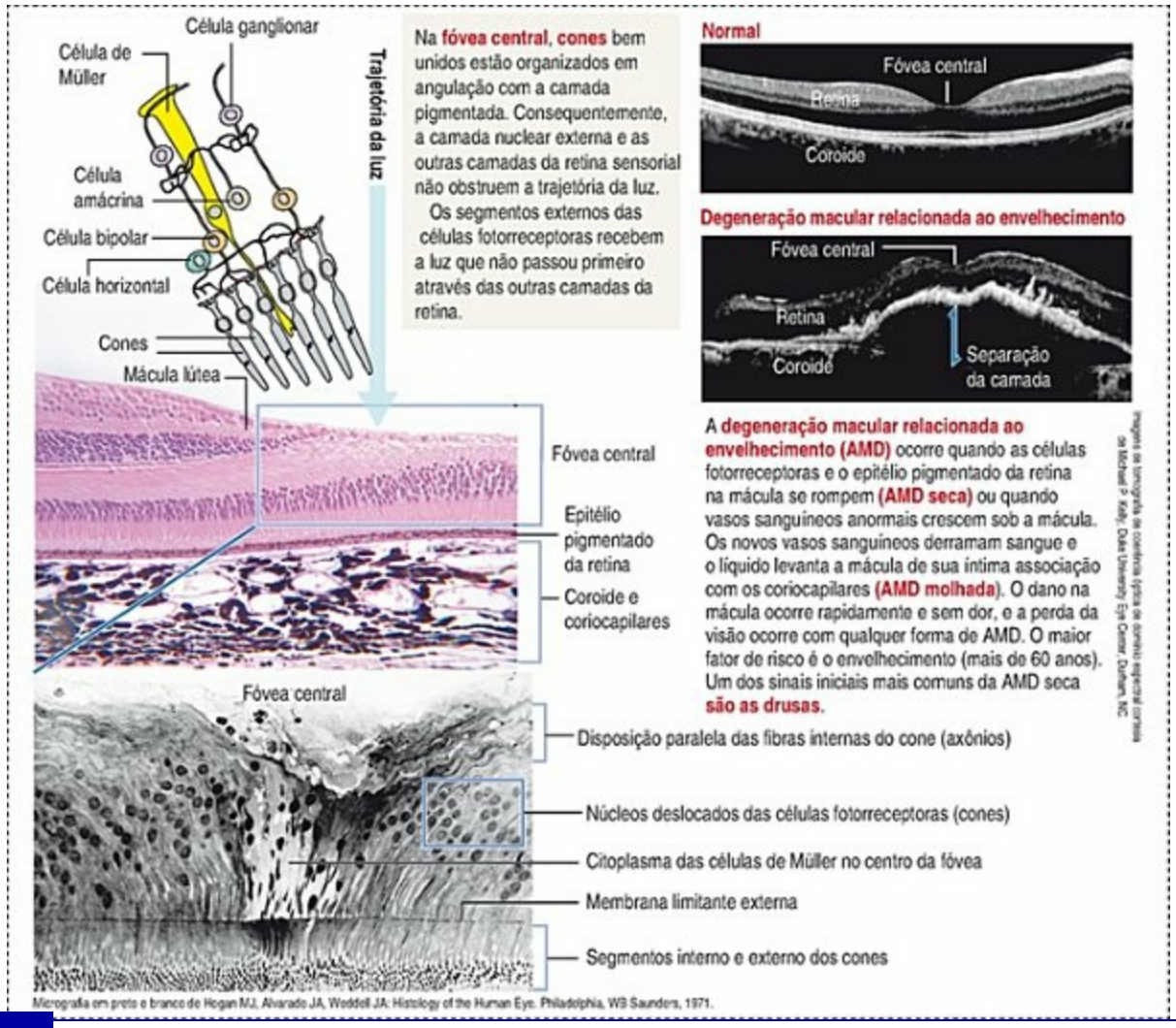


Figura 9-20 Fóvea central

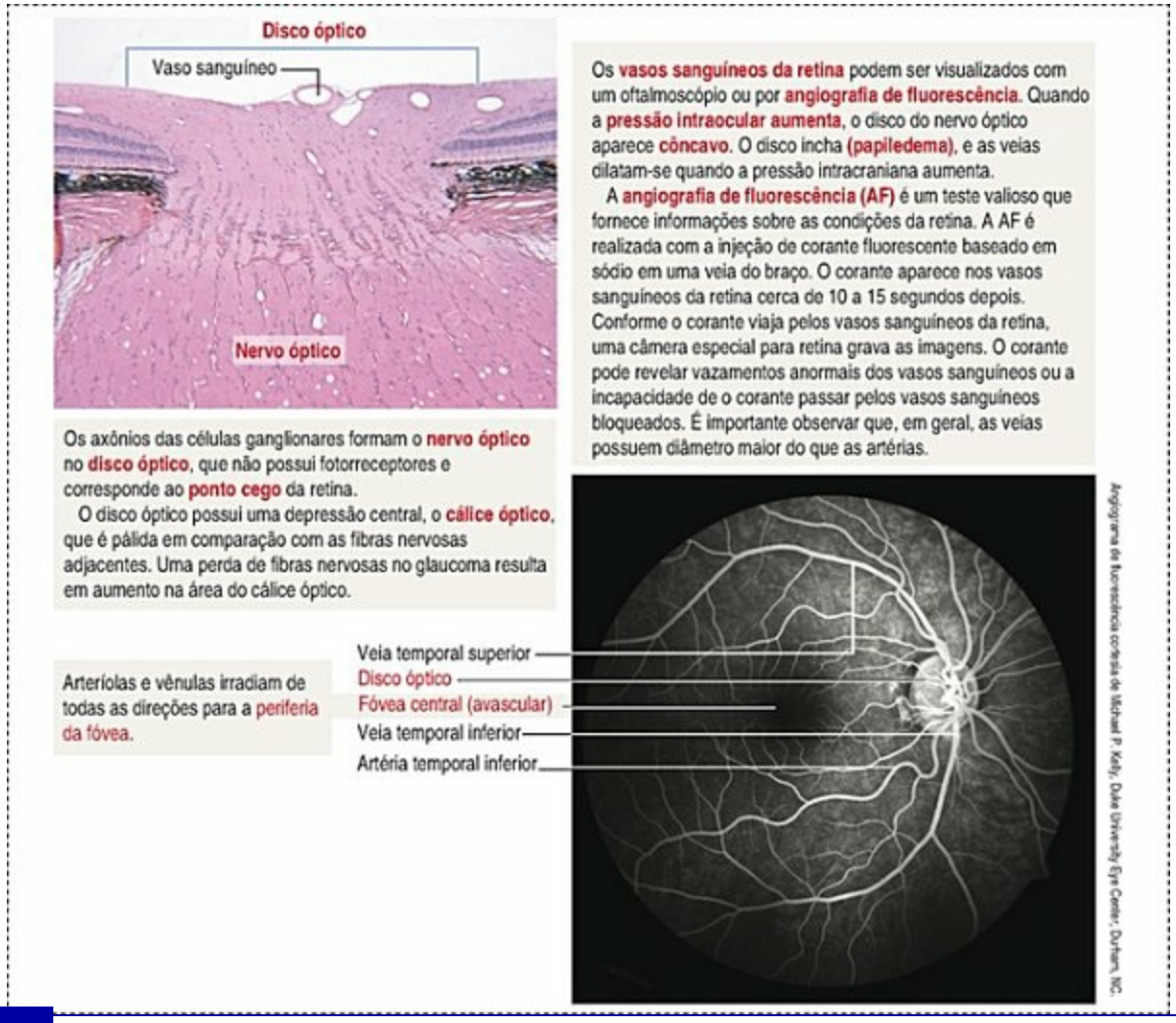


Figura 9-21 Disco óptico e fóvea central

A **fóvea central** está localizada no **lado temporal** do disco óptico. **Essa área contém cones em abundância, mas não possui bastonetes e capilares**. Os cones fazem sinapse com as células bipolares, ambos orientados **em um ângulo** ao redor das margens da fóvea. Essa característica histológica permite livre acesso da luz aos fotorreceptores. A **mácula lútea** é caracterizada por pigmentação amarela (**luteína** e **zeaxantina**) nas camadas internas ao redor da fóvea rasa.

O local de saída dos axônios da retina derivados das células ganglionares é representado pelo **disco óptico**. O disco óptico inclui (1) a **papila óptica**, uma saliência formada pelos axônios que entram no nervo óptico, e (2) a **lâmina cribriforme** da esclera, perfurada pelos axônios do nervo óptico. Os fotorreceptores terminam nas bordas do disco óptico, que representam o "ponto cego" da retina. **A artéria e a veia central da retina passam através do disco óptico**.

Pálpebras, conjuntiva e glândula lacrimal

A porção anterior do globo ocular é protegida pelas pálpebras, pela conjuntiva e pelo líquido produzido pela glândula lacrimal.

Cada **pálpebra** tem duas porções (Fig. 9-22): (1) uma **porção cutânea** externa revestida por epiderme estratificada pavimentosa sobrejacente a uma derme de tecido conjuntivo frouxo e ao músculo esquelético (**músculo orbicular do olho**) e (2) uma **porção conjuntival** interna, revestida por uma fina membrana mucosa, a **conjuntiva**.

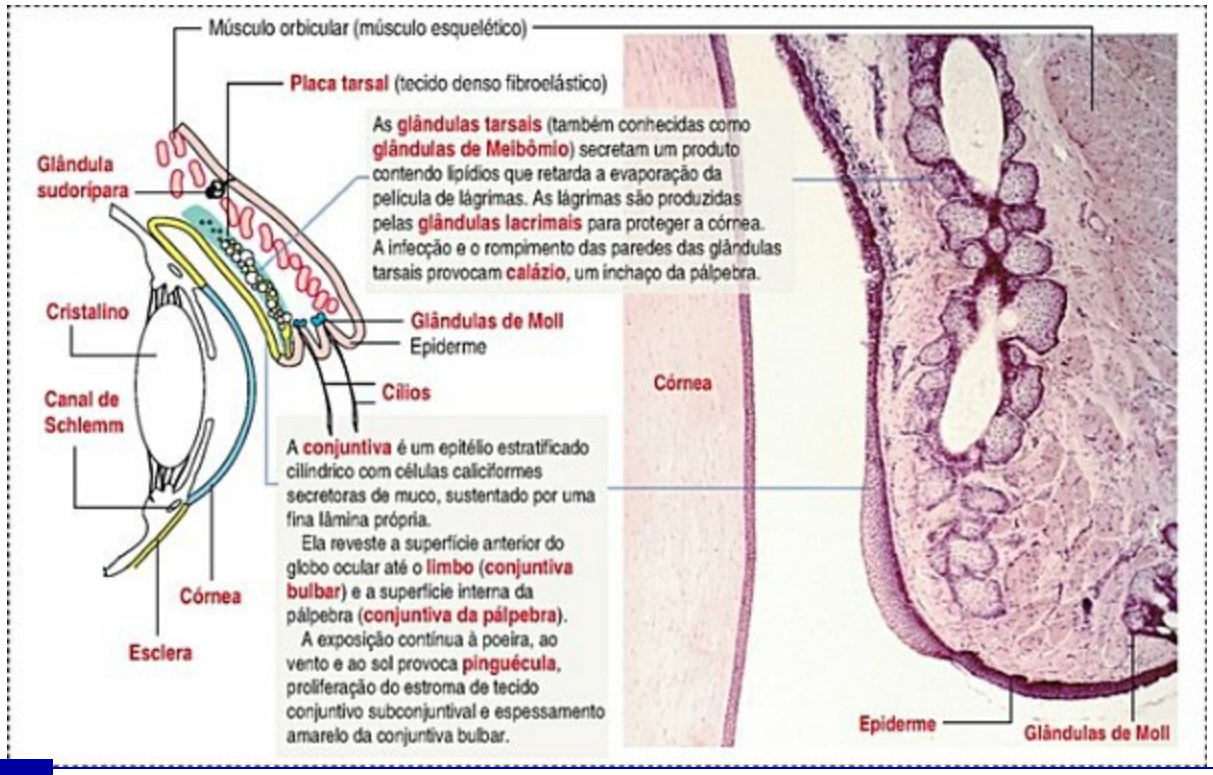


Figura 9-22 Pálpebra e suas patologias

A porção cutânea contém vários apêndices cutâneos: (1) **glândulas sudoríparas** e **sebáceas**, e (2) três a quatro fileiras de pelos duros, os **cílios**, nas margens da pálpebra. Os cílios estão associados às glândulas sebáceas modificadas conhecidas como **glândulas de Moll**.

O revestimento da conjuntiva está voltado para a **placa tarsal**, um tecido conjuntivo denso fibroelástico que contém grandes **glândulas sebáceas tarsais**, também conhecidas como **glândulas de Meibômio**. Cada glândula tarsal abre-se na margem da pálpebra. A placa tarsal é responsável pela rigidez das pálpebras.

A junção entre as porções cutânea e conjuntival é demarcada clinicamente pelo **sulco**, uma linha cinza localizada entre os ductos das glândulas de Meibômio e os cílios.

A **conjuntiva** é contínua ao revestimento da pele e estende-se até a periferia da córnea. É formada por células epiteliais estratificadas poligonais a cilíndricas com células caliciformes secretoras de muco. Na margem da córnea, o epitélio da conjuntiva torna-se estratificado pavimentoso e é contínuo ao epitélio da córnea. Uma lâmina própria com capilares sustenta o epitélio de revestimento.

A **glândula lacrimal** produz um líquido, **lágrimas**, que primeiro se acumula no saco da conjuntiva e, depois, sai pela cavidade nasal através de um ducto de drenagem

(**ducto lacrimonasal**). As lágrimas evaporam na cavidade nasal, mas podem resultar em nariz com secreção quando o líquido é produzido em excesso.

A glândula lacrimal (Fig. 9-23) é uma **glândula serosa tubuloacinar** com **células mioepiteliais**. Ela está organizada em lobos separados com 12 a 15 ductos excretores independentes. A lágrima entra no canalículo excretor através do ponto lacrimal e chega ao saco e ducto lacrimonasal para, finalmente, ser drenada no meato inferior dentro da cavidade nasal.



Figura 9-23 Glândula lacrimal

As glândulas lacrimais recebem impulsos nervosos: (1) das **fibras nervosas parassimpáticas**, originadas no gânglio pterigopalatino; os **receptores de acetilcolina** nas células glandulares respondem à acetilcolina liberada nas terminações nervosas; e (2) das **fibras nervosas simpáticas**, que têm origem no gânglio cervical superior.

O piscar produz uma leve compressão das glândulas lacrimais e a liberação de um líquido. As lágrimas mantêm a superfície da conjuntiva e da córnea úmida e enxáguam as partículas de poeira. **A distribuição do muco secretado pelas células epiteliais da conjuntiva, a secreção oleosa derivada das glândulas tarsais e o contínuo piscar das pálpebras impedem a rápida evaporação da película de lágrimas.** As lágrimas contêm **lisozima**, uma enzima antibacteriana; **lactoferrina**; **imunoglobulina A secretora**; e **pré-albumina específica das lágrimas** (Fig. 9-23).

A produção excessiva de lágrimas ocorre em resposta a irritantes químicos e físicos da conjuntiva, alta intensidade de luz e emoções fortes. Uma interrupção na produção de lágrimas ou uma lesão nas pálpebras resulta em ressecamento da córnea (**olho seco** ou **queratoconjuntivite seca**), que é seguido por ulceração, perfuração, perda de humor aquoso e cegueira.

Significado clínico: olho vermelho

O olho vermelho é a alteração ocular mais frequente e relativamente benigna. Em alguns casos, representa uma condição de risco para a visão.

A **hemorragia subconjuntival** é a causa de vermelhidão ocular aguda e pode ser produzida por trauma, distúrbios hemorrágicos, hipertensão e tratamento com anticoagulantes. Dor ou deficiência visual não estão associadas a esse distúrbio.

A **conjuntivite** é a causa mais comum de olho vermelho. Os vasos sanguíneos superficiais da conjuntiva ficam dilatados e há um edema na conjuntiva com secreção. Uma secreção purulenta indica infecção bacteriana — predominantemente de organismos Gram-positivos. Uma secreção aquosa é observada na conjuntivite provocada por infecção viral.

ORELHA

A orelha apresenta três componentes (Fig. 9-24):

1. A **orelha externa**, que coleta os sons e os direciona para o canal auditivo até a membrana timpânica.
2. A **orelha média**, que converte a pressão das ondas sonoras em movimento mecânico da membrana timpânica. O movimento é, por sua vez, transmitido para os ossículos da orelha média, que reduzem a amplitude mas aumentam a força do movimento mecânico para superar a resistência oferecida pelo líquido que preenche a orelha interna.
3. A **orelha interna**, que abriga os órgãos sensoriais da audição e do equilíbrio, transmite as vibrações mecânicas para o líquido (a **endolinfa**) contido no **labirinto membranáceo** e, desse modo, converte essas vibrações mecânicas em impulsos elétricos no mesmo tipo de célula para transdução sensorial: a **célula pilosa**.

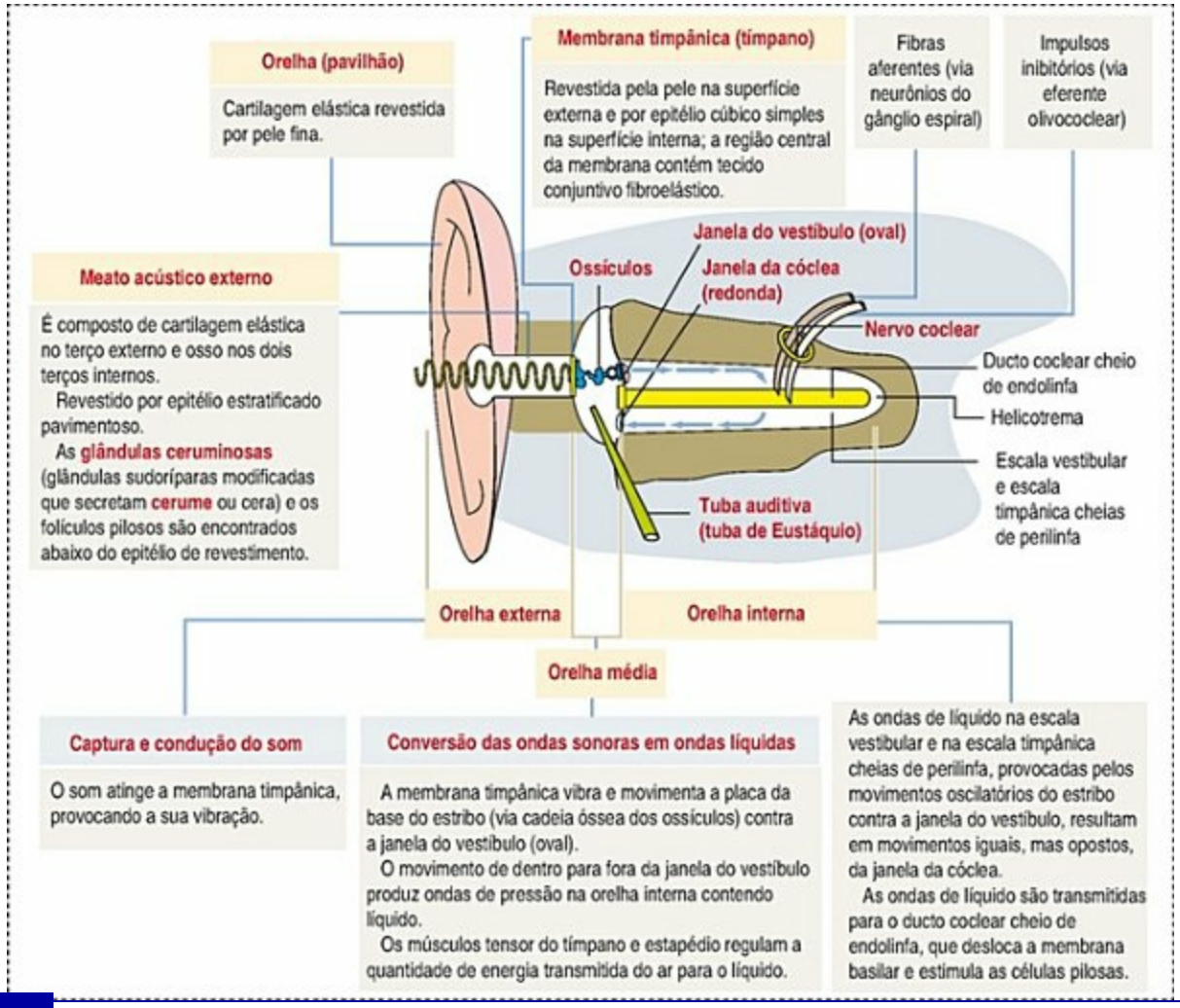


Figura 9-24 Esquema geral das orelhas externa, média e interna

A orelha interna possui dois sistemas: (1) o **sistema auditivo** para a percepção dos sons (audição) e (2) o **sistema vestibular** para a percepção do movimento da cabeça e do corpo (equilíbrio).

ORELHA EXTERNA

A **orelha** (orelha externa ou pavilhão externo) coleta as ondas sonoras que são conduzidas através do **meato acústico externo** para a **membrana timpânica**.

A **orelha** é uma região central de cartilagem elástica envolvida pela pele com folículos pilosos e glândulas sebáceas.

O **meato acústico externo** é uma passagem que se estende da orelha até o tímpano ou **membrana timpânica**. O terço externo dessa passagem é de cartilagem; os dois terços internos são partes do osso temporal. A pele reveste a cartilagem e as superfícies ósseas. Um fator característico desse revestimento cutâneo são as glândulas apócrinas tubulares enoveladas que secretam um produto marrom denominado **cerume**. O cerume impermeabiliza a pele e protege o meato acústico externo dos agentes exógenos como os insetos.

ORELHA MÉDIA

A orelha média, ou **cavidade timpânica**, é um espaço cheio de ar no osso temporal, interposto entre a membrana timpânica e as estruturas contidas na orelha interna. A principal função da orelha média é a transmissão dos sons da membrana timpânica para as estruturas cheias de líquido da orelha interna.

A transmissão dos sons é realizada pelos **ossículos da audição** (**martelo**, **bigorna** e **estribo**), organizados em cadeia pelos pequenos ligamentos interconectantes. Nessa cadeia, em uma das suas extremidades, o braço do martelo está ligado à **membrana timpânica**; na outra extremidade, a placa da base do estribo está aplicada na **janela oval** (janela do vestíbulo), uma abertura do **labirinto ósseo**. O **músculo tensor do tímpano** (inervado pelo nervo trigêmeo [V nervo craniano]) e o **músculo estapédio** (inervado pelo nervo facial [VII nervo craniano]) mantêm os três ossículos da audição funcionalmente unidos.

Os ossículos da audição possuem dois papéis: (1) **modulam o movimento da membrana timpânica** e (2) **aplicam força na janela do vestíbulo, amplificando as ondas sonoras que chegam**. A **otosclerose** e a otite média afetam os movimentos dos ossículos, condições que levam à perda da audição.

A **cavidade timpânica** (também chamada de **recesso** ou **sulco tubotimpânico**) é revestida por epitélio pavimentoso a cúbico e não possui glândulas no tecido conjuntivo de sustentação.

A **membrana timpânica** possui formato oval com depressão cônica próxima ao centro provocada pela fixação do braço do martelo. Duas camadas de fibras colágenas orientadas diferentemente formam o centro da membrana, e os dois lados da membrana são revestidos por epitélio pavimentoso a cúbico simples.

A **tuba auditiva** ou **de Eustáquio** liga a orelha média à nasofaringe. Adjacente à cavidade timpânica, a tuba é formada pelo osso temporal. A **cartilagem elástica** continua a porção óssea da tuba, que, então, muda para **cartilagem hialina** próximo à abertura da nasofaringe. Um epitélio ciliado com variações regionais (cilíndrico baixo a pseudoestratificado próximo à nasofaringe) e com glândulas secretoras de muco reveste os segmentos ósseo e cartilaginoso da tuba. O **papel da tuba auditiva** é **manter uma pressão equilibrada entre a cavidade timpânica e o ambiente externo**.

Defeitos no desenvolvimento da orelha média incluem a ausência de elementos estruturais, como o anel timpânico, que sustenta a membrana timpânica e os ossículos. O anel timpânico é derivado do mesênquima do primeiro arco faríngeo (martelo e bigorna) e do segundo arco faríngeo (estribo), dos músculos da orelha média e da cavidade timpânica.

ORELHA INTERNA

Desenvolvimento da orelha interna

A orelha interna e os neurônios ganglionares cranianos associados derivam de um **placoide ótico** na superfície da cabeça. O placoide invagina-se e forma uma massa celular oca chamada de **vesícula ótica** ou **otocisto** (Fig. 9-25). As células da crista neural migram para fora do rombencéfalo e distribuem-se ao redor da vesícula ótica. A vesícula ótica alonga-se, formando a região vestibular dorsal e a região coclear ventral sob a influência do **gene *Pax-2*** (para *paired box-2*). Nem a cóclea nem o gânglio espiral se formam na ausência do *Pax-2*.

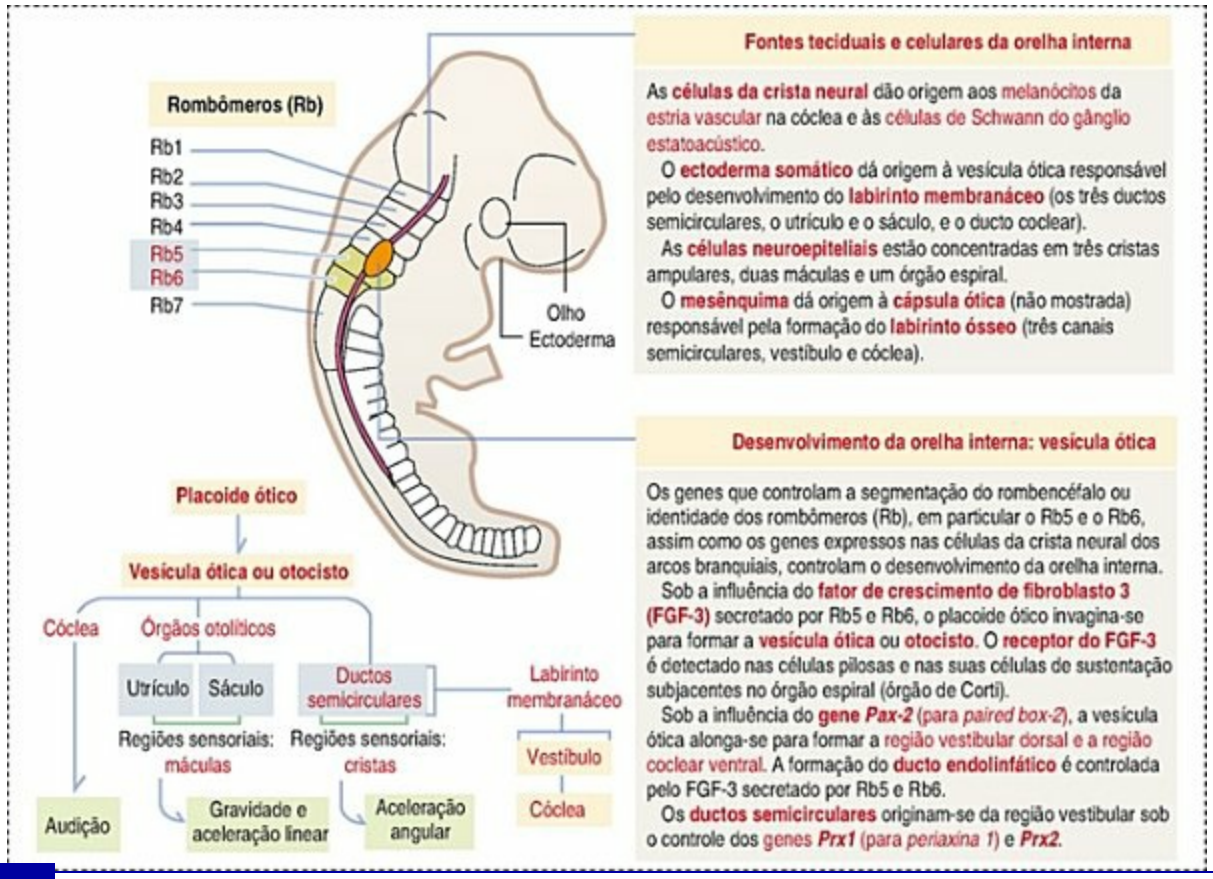


Figura 9-25 Desenvolvimento da orelha interna

O ducto endolinfático deriva de uma invaginação do otocisto, regulada pelo **fator de crescimento de fibroblasto 3**, secretado pelas células nos **rombômeros 5** e **6**. Sete rombômeros, chamados de **neurômeros**, também fornecem sinais para o desenvolvimento do rombencéfalo.

Dois dos **ductos semicirculares** derivam da região vestibular e desenvolvem-se sob o controle dos genes *Prx1* (para *periaxina*) e *Prx2*. Observe que as porções auditiva (cóclea) e vestibular (canais semicirculares) estão sob controles genéticos separados (genes *Pax-2* e *Prx*, respectivamente).

A Figura 9-25 fornece o mapeamento das diferentes porções da orelha interna derivadas da vesícula ótica.

Estrutura da orelha interna

A orelha interna ocupa o **labirinto ósseo** no interior da porção petrosa do osso temporal. O labirinto ósseo contém o **labirinto membanáceo** (Fig. 9-26), uma estrutura que abriga os **sistemas vestibular** e **auditivo**.

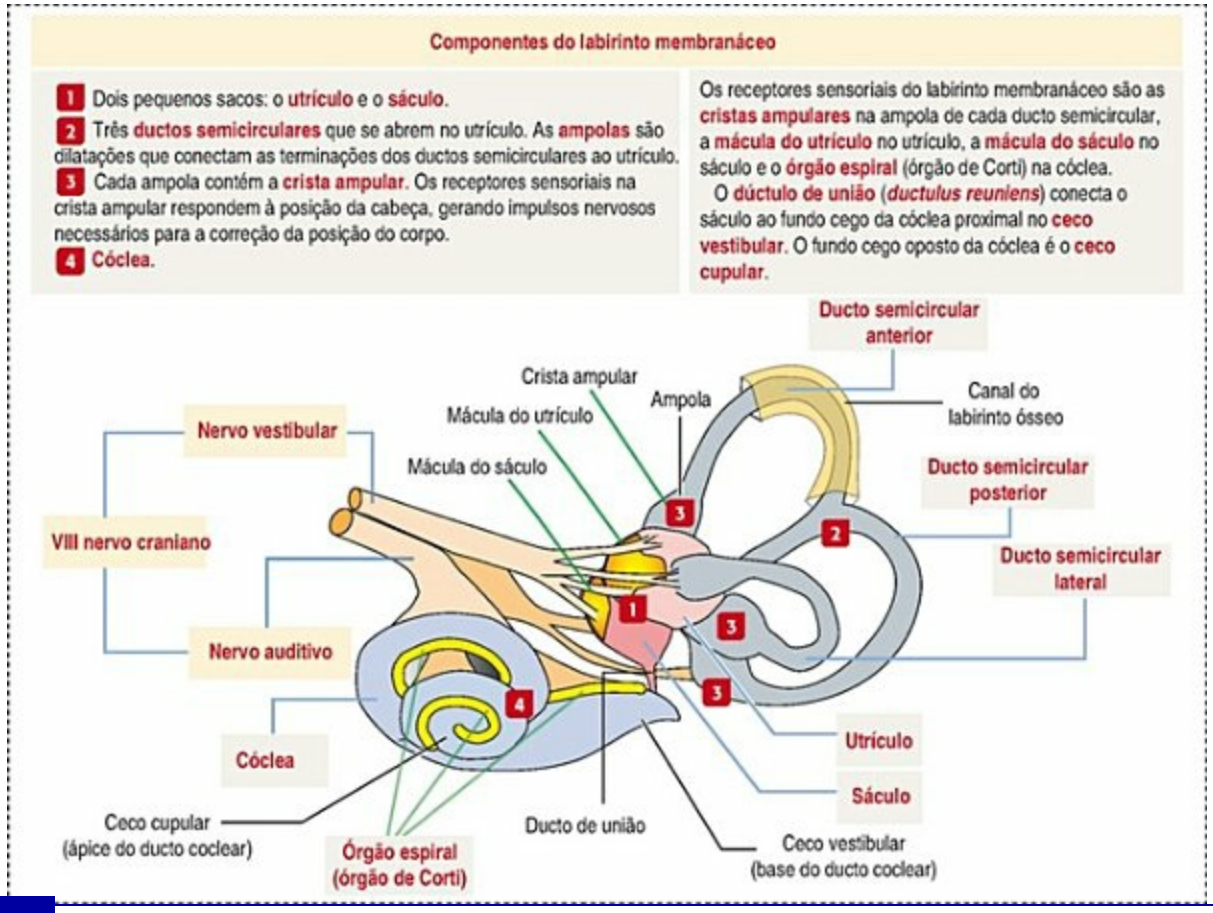


Figura 9-26 Labirinto membranáceo

O **sistema vestibular** é formado por dois componentes: (1) dois **sacos** (o **utrículo** e o **sáculo**, também chamados de **órgãos otolíticos**) e (2) **três canais semicirculares** (anterior, lateral e posterior) que se originam do utrículo.

O **sistema auditivo** é composto pelo **ducto coclear**, alojado em um canal ósseo espiral anterior ao sistema vestibular.

O labirinto membranáceo contém **endolinfa**, um líquido com alta concentração de K^+ e baixa concentração de Na^+. A **perilinfa** (com alto conteúdo de Na^+ e baixo de K^+) está presente entre o labirinto membranáceo e as paredes do labirinto ósseo (Fig. 9-27).

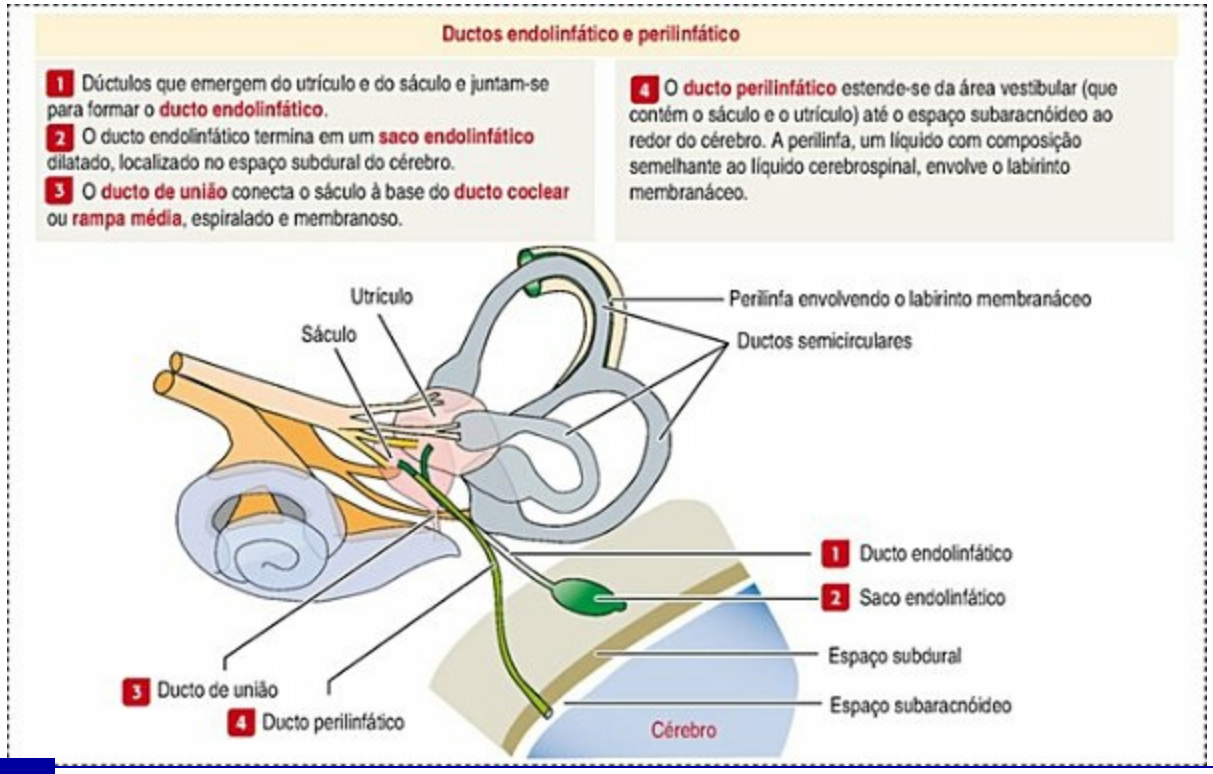


Figura 9-27 Espaços endolinfático e perilinfático

ÓRGÃO VESTIBULAR

Os **canais semicirculares** respondem aos **movimentos rotacionais** da cabeça e do corpo (**acelerações angulares**).

Os **órgãos otolíticos** (sáculo e utrículo) respondem aos **movimentos translacionais** (**gravidade e aceleração linear**).

As células sensoriais no órgão vestibular são inervadas pelas fibras aferentes do ramo vestibular do **nervo vestibulococlear** (VIII nervo craniano). A **artéria do labirinto**, um ramo da artéria cerebelar inferior anterior, fornece sangue para o labirinto. A **artéria estilomastóidea** fornece sangue para os canais semicirculares.

CANAIS SEMICIRCULARES

Os ductos semicirculares estão contidos no interior do labirinto ósseo. Os três ductos estão conectados ao utrículo. Os ductos derivados do utrículo e do sáculo unem-se para formar o **ducto endolinfático**. O ducto endolinfático termina em uma pequena dilatação chamada **saco endolinfático**, localizado entre as camadas das meninges.

Pequenas dilatações — as **ampolas** — estão presentes nos locais de conexão dos ductos semicirculares com o utrículo. Cada ampola possui uma crista proeminente chamada **crista ampular**.

A crista ampular (Fig. 9-28) é formada por **epitélio sensorial** revestido por massa gelatinosa chamada **cúpula**. A cúpula contém **otogelina**, uma glicoproteína que faz a ancoragem da cúpula no epitélio sensorial.

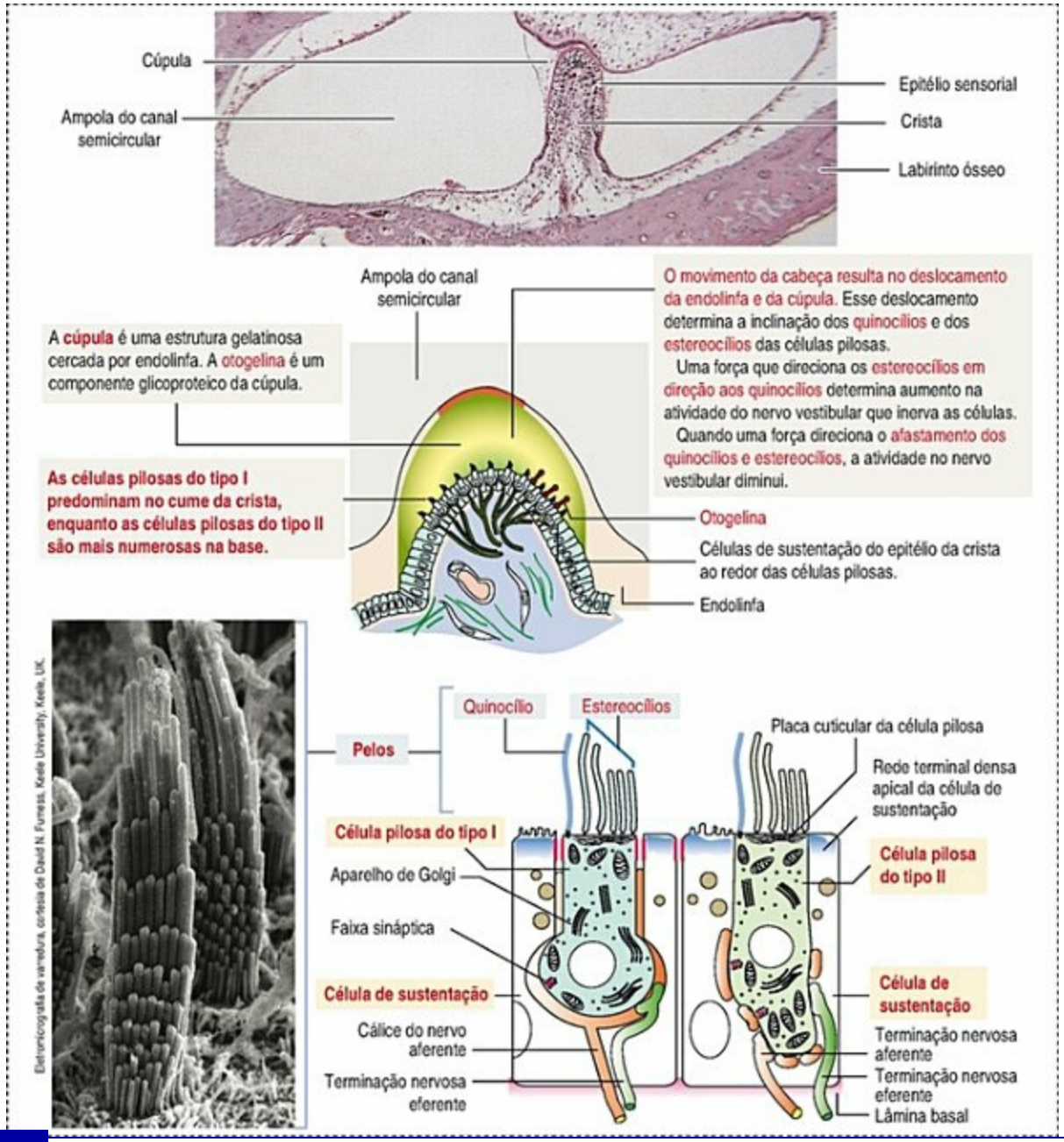


Figura 9-28 Estrutura da crista ampular

O epitélio sensorial apresenta dois tipos de células (Fig. 9-28): (1) as **células pilosas** e (2) as **células de sustentação**. Semelhante a todos os outros receptores sensoriais, as células pilosas respondem a estímulos contínuos adaptando e restaurando a sua sensibilidade a **desvios** de limiar em uma escala de tempo de milissegundos a submilissegundos.

A superfície basal das células de sustentação está aderida a uma lâmina basal. Em contrapartida, as células pilosas ocupam um recesso na região apical das células de sustentação e não alcançam a lâmina basal. O domínio apical das células pilosas contém 60 a 100 **estereocílios** especializados, semelhantes a pelos, e um **único quinocílio**. Os estereocílios são sustentados por uma **placa cutilar** contendo actina. As extremidades livres dos estereocílios e dos quinocílios ficam imersas na **cúpula**. A cúpula fixa-se ao teto e às paredes da ampola e atua como uma partição do lúmen da ampola (Fig. 9-28).

Quando a posição da cúpula muda em resposta aos movimentos da endolinfa,

provoca o deslocamento dos estereocílios e do quinocílio das células pilosas (Fig. 9-29). Quando os estereocílios se movimentam **em direção ao quinocílio**, a membrana plasmática das células pilosas se **despolariza** e as fibras nervosas aferentes são **estimuladas** (**excitação**). Quando os estereocílios são **defletidos para longe do quinocílio**, a célula pilosa se **hiperpolariza** e as fibras nervosas aferentes **não são estimuladas** (**inibição**).

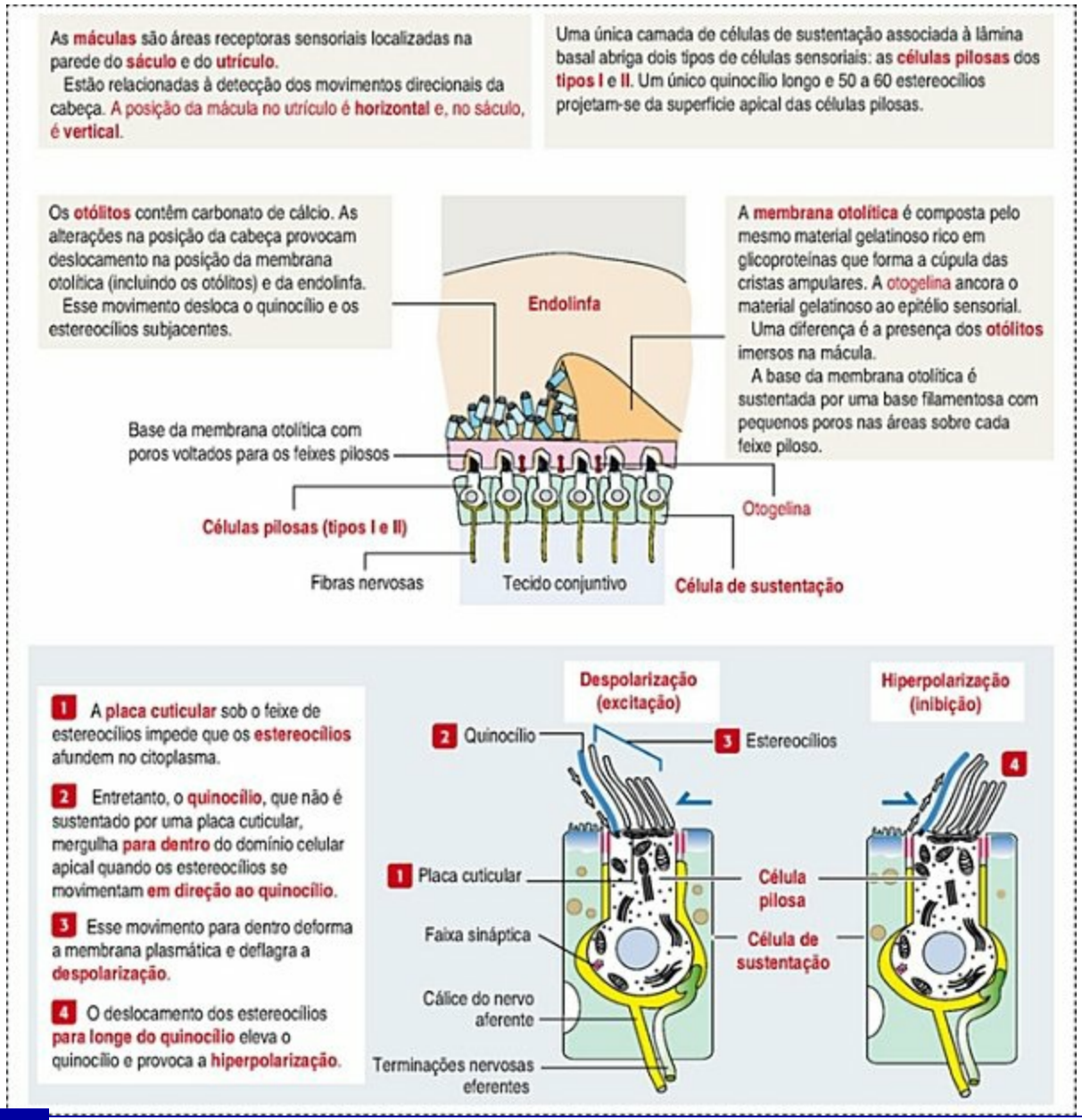


Figura 9-29 Estrutura das máculas do sáculo e do utrículo

As cristas possuem dois tipos de células pilosas: (1) **células pilosas do tipo I** e (2) **células pilosas do tipo II.**

Ambos os tipos de células são essencialmente semelhantes em suas estruturas internas, mas existem diferenças em seus formatos e inervações:

1. Os **nervos aferentes**, com terminais contendo os neurotransmissores **aspartato** e

glutamato, entram nos espaços que separam as células de sustentação e **formam uma rede semelhante a um cálice**, abrangendo o domínio basal arredondado da célula pilosa do tipo I. O citoplasma apresenta **faixas sinápticas** e vesículas associadas (semelhantes às encontradas na retina sensorial).

2. As terminações nervosas em contato com a célula pilosa do tipo II cilíndrica não formam um cálice basal. Em vez disso, podem ser visualizados **botões terminais simples**.

Além dos nervos aferentes, as células pilosas dos tipos I e II recebem **terminações nervosas eferentes** e possuem vesículas sinápticas que contêm o neurotransmissor **acetilcolina**. As fibras nervosas eferentes controlam a sensibilidade das células receptoras sensoriais.

As células de sustentação e as células pilosas estão associadas umas às outras por complexos juncionais apicais. Os aspectos característicos das células de sustentação são uma **rede terminal densa apical** e a presença de **microvilos curtos**. As células de sustentação não possuem estereocílios e quinocílios, duas características típicas das células pilosas.

Significado clínico: doença de Ménière

As células secretoras no labirinto membranáceo e no saco endolinfático mantêm o equilíbrio iônico entre a endolinfa e a perilinfa (Fig. 9-36). **Aumento no volume da endolinfa** é a causa da **doença de Ménière**, caracterizada por vertigem (ilusão de movimento rotacional no espaço), náuseas, nistagmo posicional (oscilação rítmica involuntária dos olhos), vômitos e zumbido nas orelhas (**tinido**).

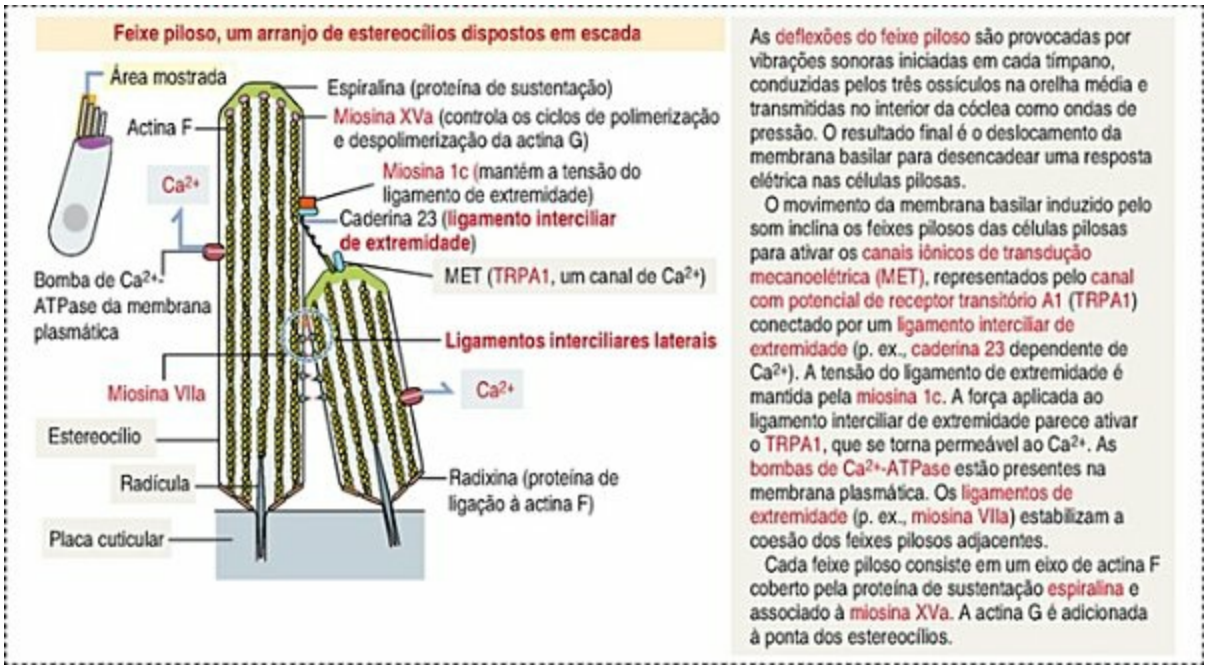


Figura 9-36 Organização molecular do feixe piloso

ÓRGÃOS OTOLÍTICOS: UTRÍCULO E SÁCULO

O utrículo e o sáculo apresentam epitélio sensorial chamado **mácula** (Fig. 9-30). Semelhante ao epitélio sensorial da crista ampular nos canais semicirculares, a mácula contém células pilosas e células de sustentação. A mácula é coberta por uma substância gelatinosa que contém complexos de carbonato de cálcio e proteínas, formando pequenos cristais chamados **otólitos** (Fig. 9-29). Os otólitos não estão presentes na cúpula sobre os "pelos" da crista ampular. Os pequenos dúctulos derivados do utrículo e do sáculo unem-se para formar o **ducto endolinfático**, que termina no **saco endolinfático**. O **ducto de união** liga o sáculo à base do ducto coclear membranoso.

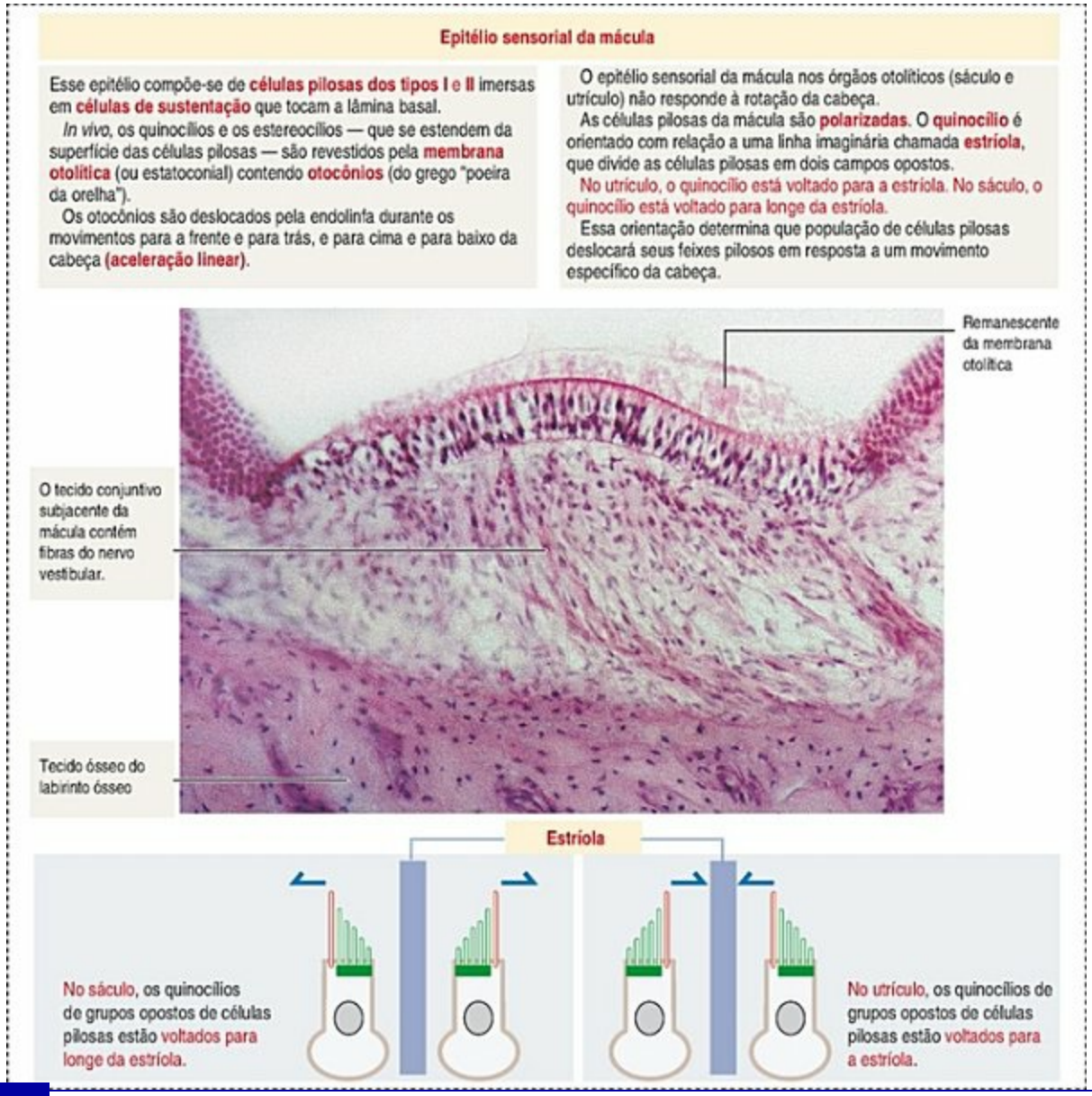


Figura 9-30 Organização da mácula

CÓCLEA

O ducto coclear é um ducto espiralado membranoso inserido na cóclea óssea, formado por um **ápice** e uma **base**. O ducto espiralado faz cerca de duas voltas e dois terços de volta, com comprimento total de 34 mm.

A cóclea possui **três câmaras espiraladas** (Figs. 9-31 a 9-33):

1. O **ducto coclear** (também chamado de **escala média**) representa a câmara central e contém endolinfa.
2. Acima do ducto coclear está a **escala vestibular**, que começa na janela do vestíbulo (oval).
3. Abaixo do ducto coclear está a **escala timpânica**, que termina na **janela da cóclea** (**redonda**).

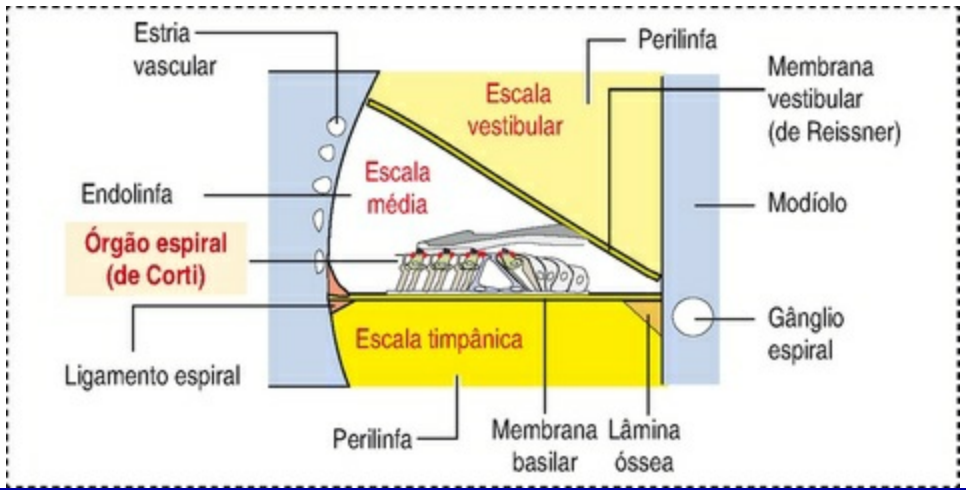
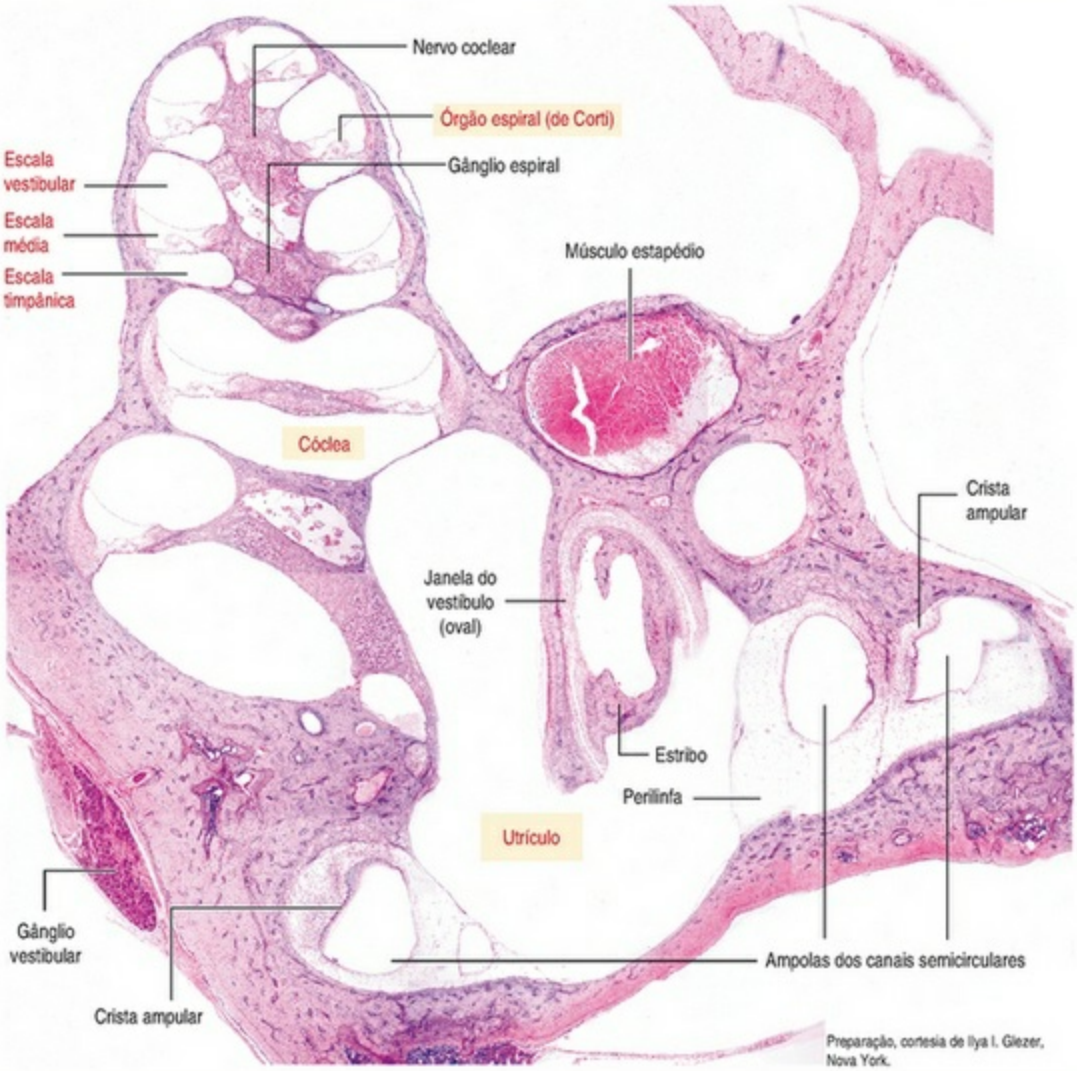


Figura 9-31 Topografia da cóclea



A cóclea (do grego *kochlias*, caracol com concha em espiral) é um canal espiral que se enrola mais de duas vezes e meia em torno de um eixo ósseo central, o **modíolo**. No interior do modíolo ósseo está o **gânglio coclear (espiral)**, espiralado ao redor da face interna da cóclea. O gânglio contém neurônios bipolares: (1) os prolongamentos periféricos inervam as células receptoras; (2) os prolongamentos centrais entram no centro do modíolo, onde formam o nervo coclear (a divisão coclear do VIII nervo craniano).

A porção membranácea da cóclea, a partição coclear, contém o ducto coclear, ou escala média. A partição coclear atravessa o labirinto ósseo, dividindo-o em dois canais separados: (1) a **escala vestibular** e (2) a **escala timpânica**.

A **membrana vestibular (membrana de Reissner)** e a **membrana basilar**, duas membranas da partição coclear, separam o ducto coclear preenchido com endolinfa da escala vestibular e da escala timpânica, respectivamente, preenchidas com perilinfa. A parede lateral da partição coclear é a **estria vascular**, um tecido altamente vascularizado que reveste uma parte do labirinto ósseo e é responsável pela produção e manutenção da composição rara da endolinfa (homeostase de K^+).

O ducto coclear não se estende até o ápice ou cúpula da cóclea, mas deixa uma pequena abertura de comunicação entre a escala vestibular e a escala timpânica no ápice, o **helicotrema** (Fig. 9-33). Na base da cóclea, o estribo na **janela do vestíbulo (oval)** e a membrana da **janela da cóclea (redonda)** (não mostrada) separam a escala vestibular e a escala timpânica, respectivamente, da cavidade da orelha média.

Figura 9-32 Cóclea

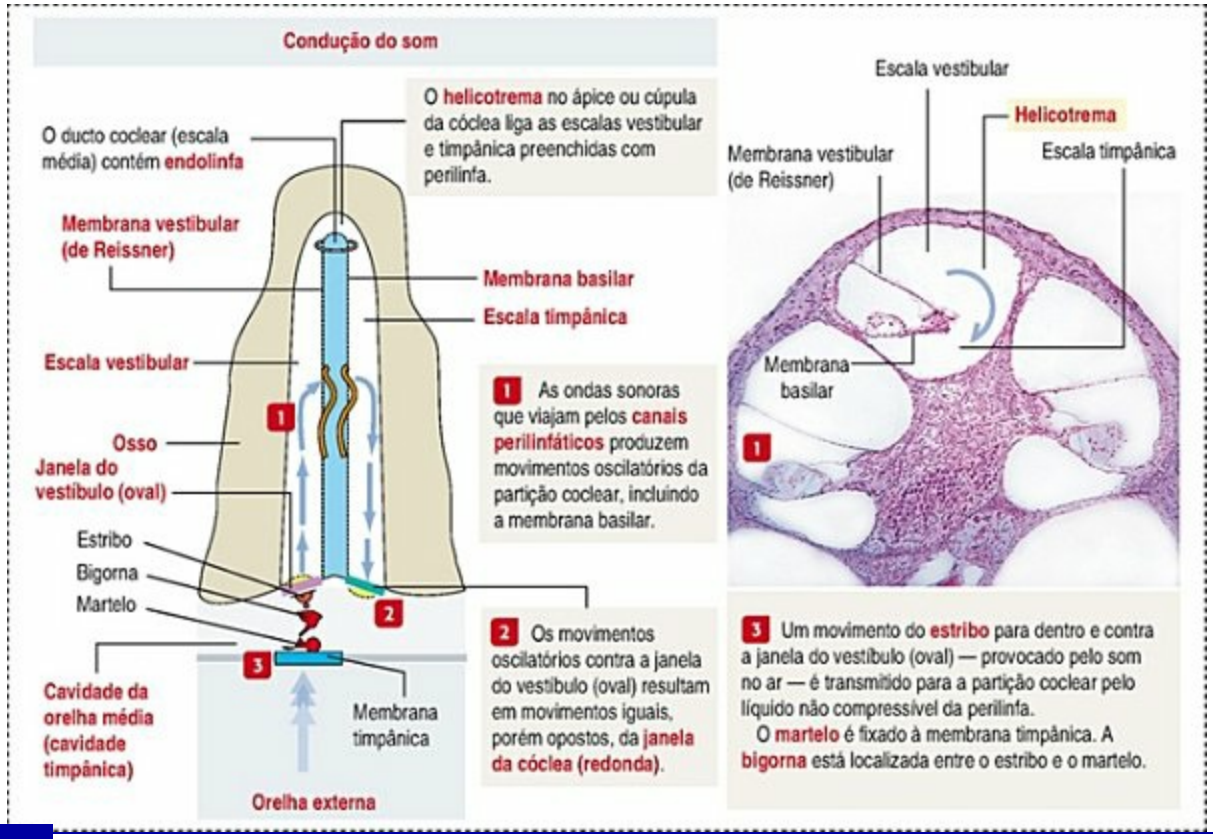


Figura 9-33 órgão espiral (de Corti): o componente de transdução sonora da orelha interna

As escalas vestibular e timpânica são preenchidas com perilinfa e comunicam-se com o **helicotrema** no ápice da cóclea (Fig. 9-33).

Em corte transversal, os limites da escala média são a **membrana basilar** na parte inferior, a **membrana vestibular** ou **de Reissner**, na parte superior, e a **estria vascular** externamente. **As células e os capilares da estria vascular produzem a endolinfa**.

A **estria vascular** possui rico suprimento de vasos sanguíneos e é revestida por **epitélio pseudoestratificado** que compõe-se de **células basais** (originadas na crista neural ou no mesoderma), **células intermediárias** (células semelhantes a melanócitos originadas na crista neural) e **células marginais** (de origem das células epiteliais). As células marginais contêm uma bomba de K^+ ATPase envolvida na liberação de K^+ para a endolinfa. As células basais são unidas às células intermediárias por junções comunicantes. As células intermediárias abrigam o **Kcnj10**, um canal de potássio retificador de influxo, subfamília J, membro 10, que gera um potencial endococlear, uma tensão de membrana e produz a endolinfa. A reciclagem dos íons K^+ de células pilosas para endolinfa mantém a concentração apropriadamente alta de K^+ no líquido endolinfático, um fator crítico para o funcionamento normal das células pilosas.

O centro ósseo espiralado da cóclea é o **modíolo**. No lado interno, a lâmina óssea espiral projeta-se para fora do modíolo para se unir à membrana basilar. No lado externo, a membrana basilar é contínua ao **ligamento espiral**.

O **órgão espiral** (**de Corti**) (Figs. 9-34 e 9-35) é o epitélio sensorial da cóclea. É

formado por (1) **células pilosas internas** e **externas**; (2) **células de sustentação**; (3) **membrana tectória**, que se estende para fora do **limbo espiral**; e (4) **túnel interno**, limitado pelas **células pilares internas** e **externas**, separando as células pilosas internas das células pilosas externas.

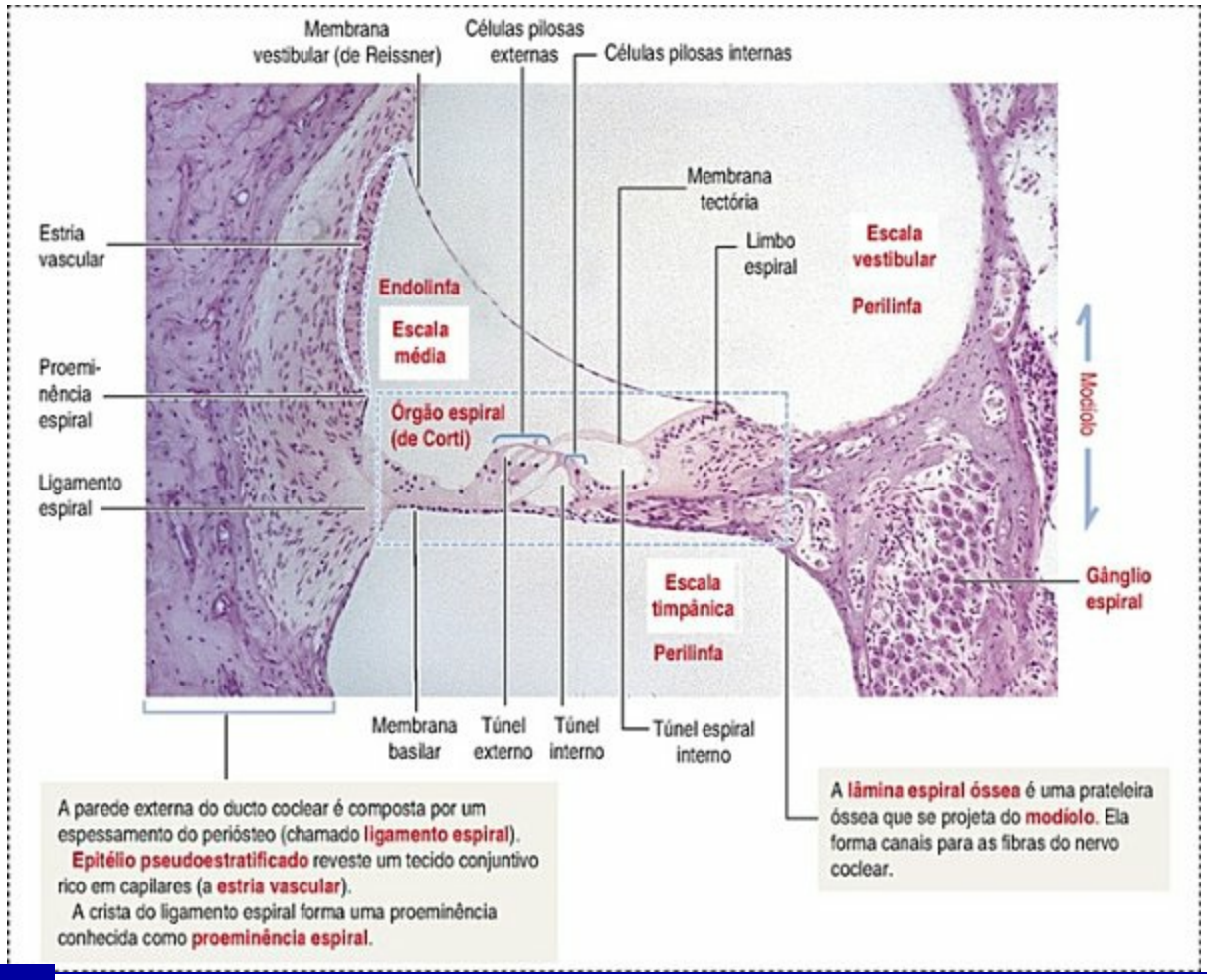


Figura 9-34 órgão espiral (de Corti)

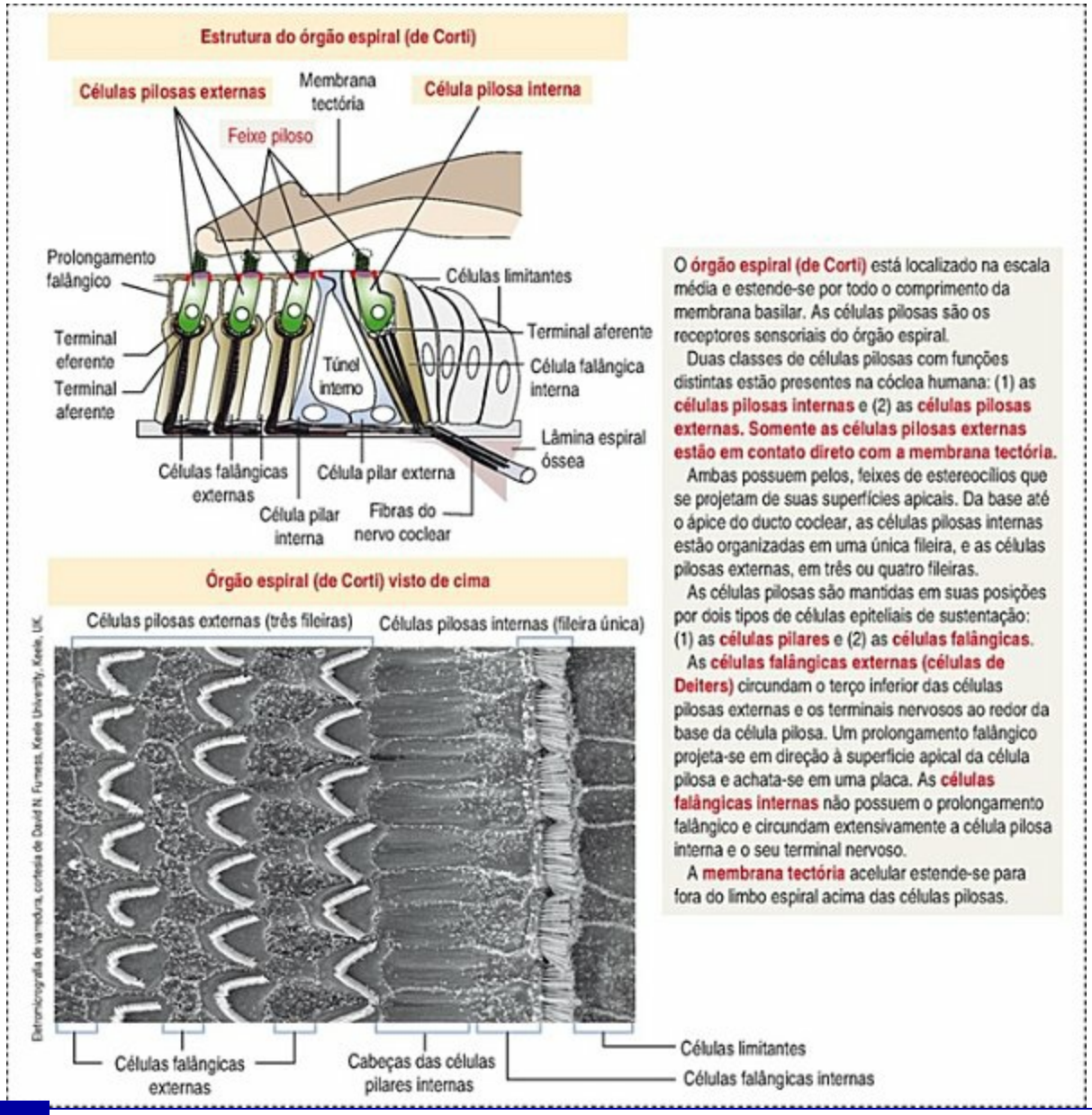


Figura 9-35 Órgão espiral (de Corti)

Uma **fileira única** de células pilosas internas estende-se da base até o ápice da cóclea (Figs. 9-34 e 9-35). As células pilosas externas estão organizadas em **três fileiras paralelas**, também se estendendo da base até o ápice da cóclea. Um **feixe piloso**, formado por 50 a 150 **estereocílios** organizados em um gradiente do mais longo para o mais curto, estende-se do domínio apical de cada célula pilosa. **Nenhum quinocílio está presente no feixe piloso da cóclea.**

Cada membro do feixe piloso possui um eixo de filamentos de actina. A ponta do feixe de actina é o local no qual os monômeros de actina são adicionados sob o controle da **miosina XVa** em associação à proteína **espiralina**. Defeitos na miosina Va e na espiralina provocam estereocílios anormalmente curtos. Na base, o feixe de actina é estabilizado pela proteína **radixina** (Fig. 9-36). Os estereocílios no interior de um feixe piloso são interconectados por filamentos extracelulares (**ligamentos interciliares**). Os **ligamentos laterais** (**miosina VIIa** e proteínas associadas) conectam os estereocílios ao longo de seus eixos. Os **ligamentos de extremidade** (**caderina 23**) estendem-se da

ponta de um estereocílio para o lado do estereocílio adjacente mais alto. A tensão do ligamento de extremidade é controlada pela **miosina 1c**. Defeitos nos ligamentos interciliares resultam na **síndrome de Usher**, caracterizada pela desorganização dos feixes pilosos que leva à surdez neurossensorial de origem coclear combinada à retinite pigmentosa (perda da visão).

Os ligamentos interciliares regulam a abertura e o fechamento dos **canais iônicos de transdução mecanoelétrica** (MET, *mechanoelectrical transduction*), permeáveis ao Ca^{2+}. A deflexão do feixe piloso em direção ao lado dos estereocílios mais altos abre os canais MET; o deslocamento na direção oposta fecha esses canais. Os ligamentos interciliares garantem uma resposta uniforme dos canais MET. Os canais de Ca^{2+} MET são essenciais para a conversão de um estímulo sonoro em sinal elétrico equivalente e para a afinação da frequência.

A **membrana tectória** é uma matriz extracelular que está em contato com os feixes de estereocílios das células pilosas externas. Contém proteínas α e β-**tectorinas** e **otogelina**, também observadas na cúpula (crista ampular) e na membrana otolítica (máculas). Como indicado anteriormente, a otogelina é essencial para a ancoragem da cúpula e da membrana otolítica ao epitélio sensorial. Ao contrário, a otogelina parece ser dispensável para a ancoragem da membrana tectória ao limbo espiral.

Quando a membrana basilar e o órgão espiral são deslocados, os estereocílios das células pilosas externas atingem a membrana tectória e ocorre a **despolarização** das células pilosas (Fig. 9-36).

O **gânglio espiral** está alojado no modíolo. Os processos dos neurônios sensoriais bipolares do gânglio espiral estendem-se para a lâmina espiral óssea, perdem a mielina, atravessam a membrana basilar e fazem sinapse no domínio basal das células pilosas internas e externas.

Existem dois tipos de neurônios sensoriais bipolares no gânglio espiral: (1) as **células do tipo I** (90% a 95%), cujas fibras fazem contato com as células pilosas internas, e (2) as **células do tipo II** (5% a 10%), que fazem sinapse com as células pilosas externas.

Os processos neuronais das células dos tipos I e II formam o ramo coclear do nervo vestibulococlear. As fibras eferentes olivococleares trafegam ao longo da membrana basilar para entrar em contato com as células pilosas internas e externas. Os neurônios dos gânglios auditivo e vestibular não conseguem se desenvolver quando o **gene *neurogenina 1*** é deletado.

Processo de audição

Dois fatores têm papel significativo durante o processo de audição (Fig. 9-37):

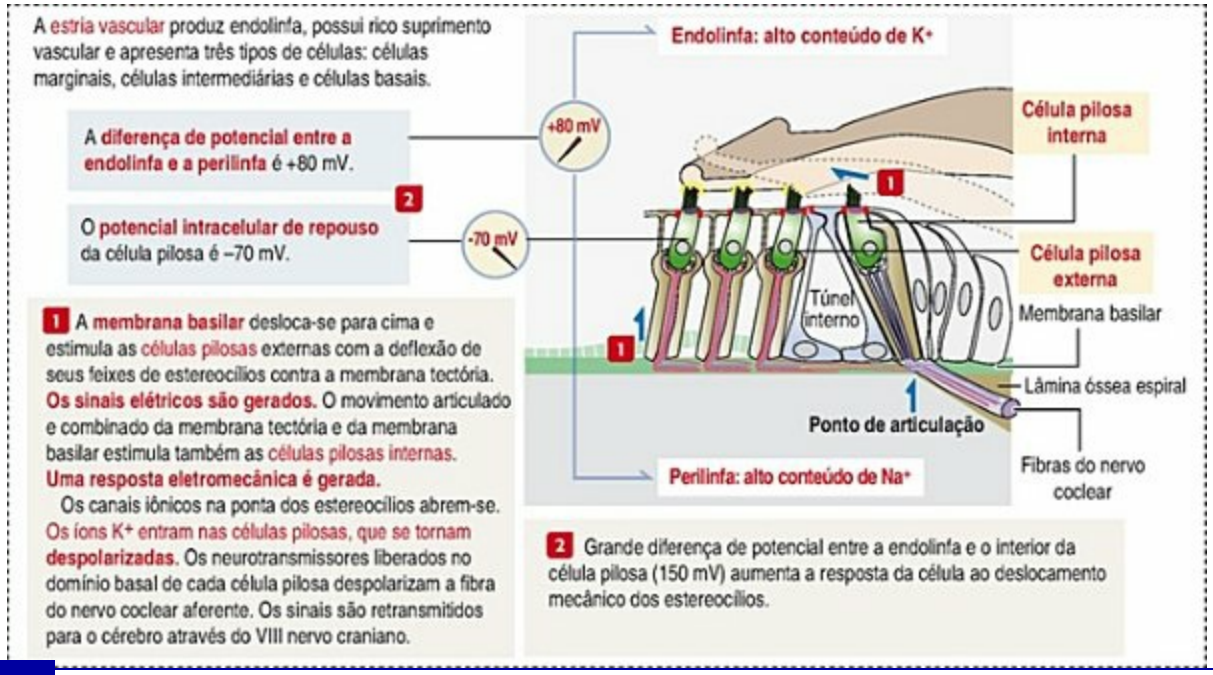


Figura 9-37 Funções do órgão espiral (de Corti)

(1) A alta concentração de K^+ na endolinfa e a alta concentração de Na^+ na perilinfa determinam uma diferença de potencial elétrico. A concentração iônica é regulada pela atividade absortiva e secretora da estria vascular. (2) O movimento de líquido na escala timpânica induz o movimento da membrana basilar, provocando o deslocamento dos estereocílios mais altos pela membrana tectória.

Como resultado, os canais iônicos na ponta dos estereocílios se abrem, conduzindo K^+ para dentro da célula, que então se torna despolarizada. Sob a despolarização, um **influxo de Ca^{2+}** para a região basal das células pilosas determina a liberação de neurotransmissores na sinapse entre a célula pilosa e a fibra nervosa coclear e a geração de um estímulo. É importante observar a presença de **sinapses em fita** na base das células pilosas. Mudanças no potencial elétrico entre a perilinfa e as células pilosas ocorrem em reposta à magnitude do som.

Significado clínico: surdez e equilíbrio

Os componentes do citoesqueleto no domínio apical das células pilosas são relativamente abundantes. As células pilosas convertem impulsos mecânicos, determinados pela inclinação dos feixes apicais de estereocílios imersos na membrana tectória e na membrana otolítica da cúpula, em um impulso eletromecânico que leva à transmissão sináptica.

Na ausência do fator de transcrição **Pou4f3** (para domínio POU, fator de transcrição 4, classe 3), as células pilosas expressam marcadores específicos (incluindo **miosinas VI** e **VIIa** não convencionais), e tanto as células pilosas quanto os neurônios do gânglio espiral degeneram.

A membrana tectória, a cúpula e a membrana otolítica contêm **α-tectorina**, **β-tectorina** e otogelina. Quando há mutação nos genes que codificam a α-tectorina e a otogelina, ocorrem surdez e desequilíbrio (Fig. 9-38).

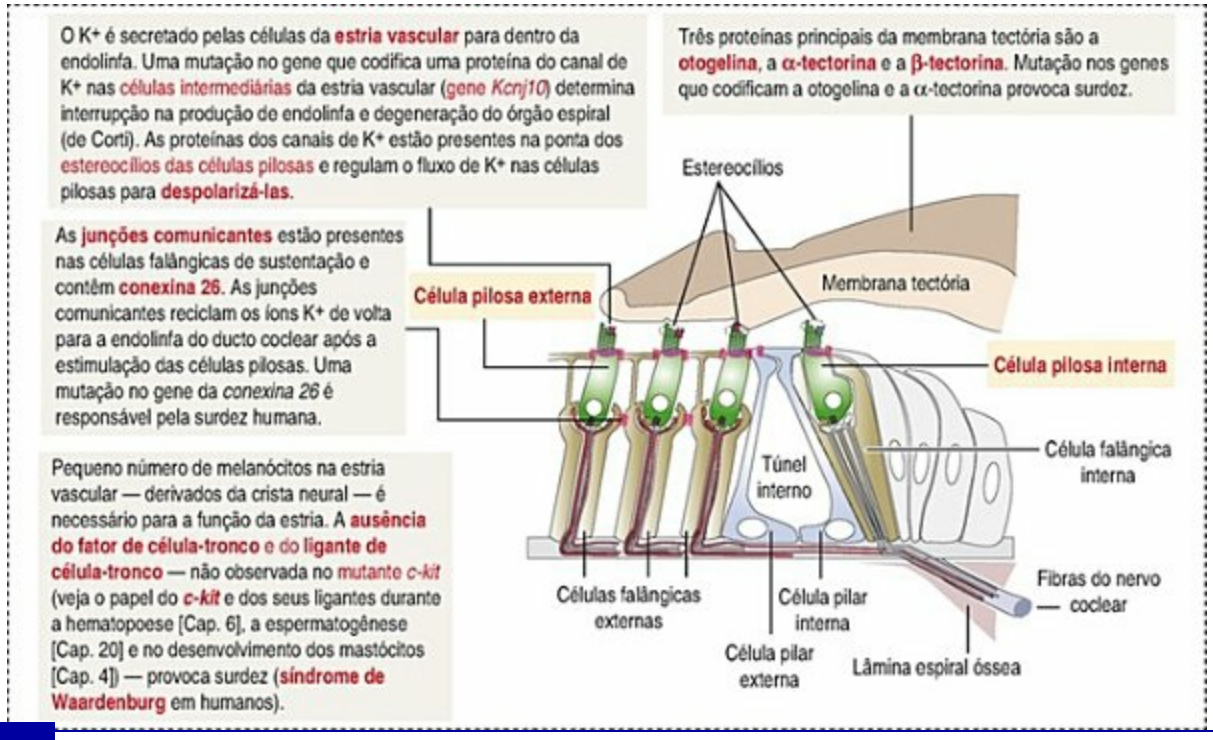
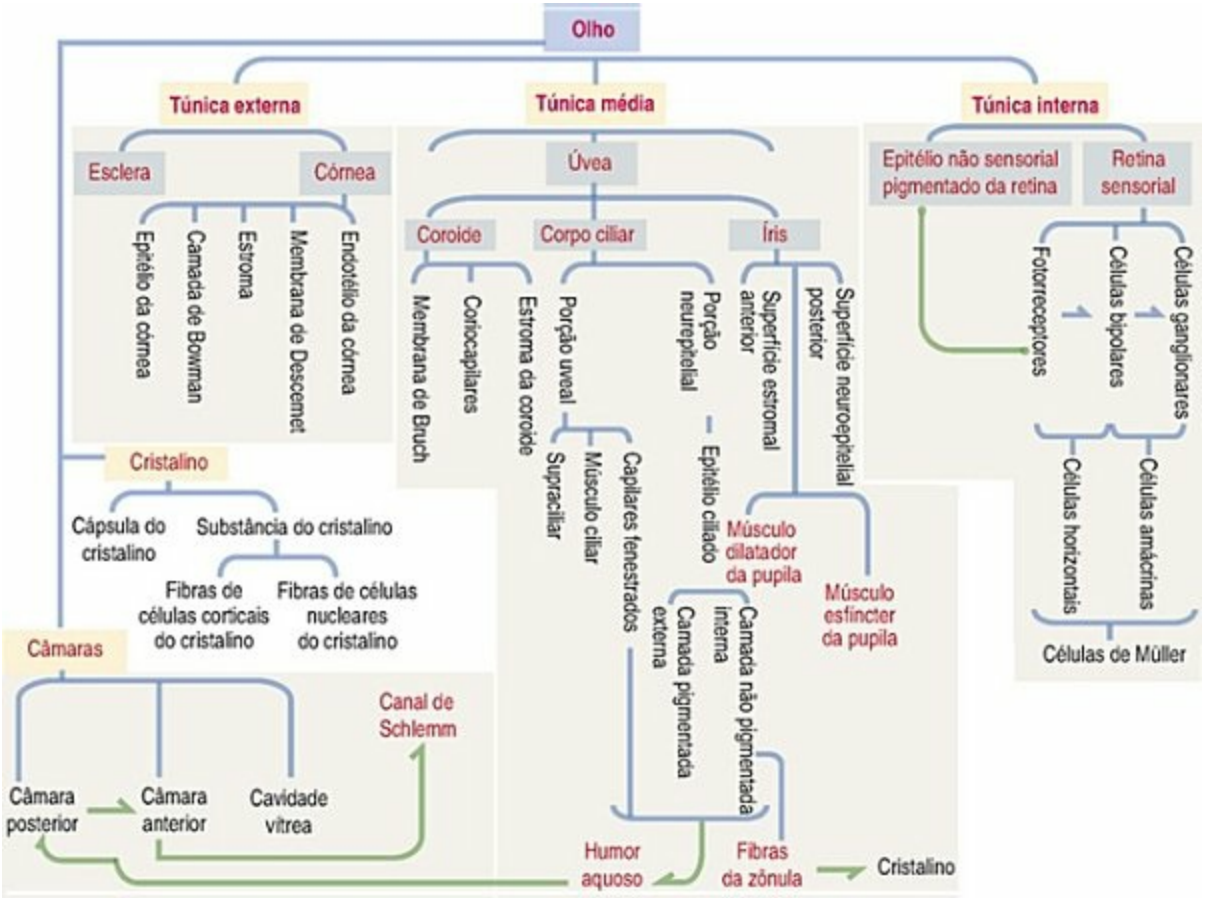


Figura 9-38 Surdez e equilíbrio

Uma mutação no gene para **conexina 26**, um componente das junções comunicantes na superfície das células de sustentação, é responsável por surdez porque a reciclagem de K^+ da endolinfa dos espaços intercelulares para a estria vascular é interrompida. A conexina 26 não está presente nas células pilosas.

Existem vários camundongos mutantes com diminuição nos melanócitos derivados da crista neural na estria vascular. Embora o papel particular dos melanócitos na estria vascular seja desconhecido, uma mutação no **gene c-*kit*** (que codifica o receptor para o fator de célula-tronco e o seu ligante; veja o Cap. 6, Sangue e Hematopoese, para discussão sobre o gene c-*kit*) afeta a função da estria vascular e os camundongos ficam surdos.

A **síndrome de Waardenburg** em humanos é um tipo de surdez congênita autossômica dominante associada a anormalidades de pigmentação, como o albinismo parcial e o desenvolvimento anormal do gânglio vestibulococlear. Vale lembrar que os melanócitos têm origem comum na crista neural e são células migratórias.



Mapa conceitual | Órgãos Sensoriais: Visão e Audição

Conceitos essenciais | Órgãos Sensoriais: Visão e Audição

• **OLHO**

O globo ocular apresenta três túnicas (de fora para dentro): (1) **esclera e córnea**, (2) **úvea** e (3) **retina**. As câmaras interconectadas estão dentro do olho: (1) a **câmara anterior** (entre o endotélio da córnea e a superfície anterior da íris), (2) a **câmara posterior** (entre a superfície posterior da íris e o cristalino e associada às fibras da zônula ou ligamentos suspensores do cristalino) e (3) a cavidade vítrea (do cristalino até a retina).

O **humor aquoso** (produzido pelo corpo ciliar) circula da câmara posterior para a anterior. O humor aquoso é drenado da **rede trabecular** para o **canal de Schlemm**, localizado no **ângulo iridocorneano**.

O globo ocular é protegido pela órbita óssea, pelas pálpebras, pela conjuntiva e pelo aparelho lacrimal. A **artéria oftálmica** (um ramo da artéria carótida interna) fornece nutrientes para o olho e para o conteúdo da órbita.

• Os componentes do olho derivam de três locais diferentes: (1) do ectoderma da superfície da cabeça, (2) das paredes laterais do neuroectoderma do encéfalo embrionário (região do diencéfalo) e (3) do mesênquima. Cada **vesícula óptica**, uma evaginação nos lados direito e esquerdo do diencéfalo, torna-se um cálice óptico de duas camadas. A **camada externa** torna-se o **epitélio pigmentado**; a **camada neural interna** torna-se a **retina**. A superfície do ectoderma invagina-se para dentro da vesícula óptica formando o futuro **cristalino** (ou **lente**). A superfície externa do cálice óptico diferencia-se na **camada coroide vascular** (que dá origem ao **corpo ciliar**, ao **músculo ciliar** e aos **processos ciliares**), na **esclera** e na **córnea**. O mesênquima, que se estende para a invaginação do cálice óptico, forma o **componente vítreo** do olho.

• **Túnica externa: esclera e córnea**. A **esclera** é uma camada espessa de fibras colágenas e elásticas produzidas pelos

fibroblastos. A **córnea** é um tecido transparente, avascular e inervado. Possui cinco camadas: (1) **epitélio da córnea** estratificado exposto ao ambiente, (2) **membrana ou camada de Bowman** de sustentação, (3) estroma da córnea orientado regularmente, (4) **membrana de Descemet** e (5) **endotélio da córnea** (epitélio simples pavimentoso em contato com o humor aquoso).

Túnica média: úvea. A úvea tem três regiões: (1) **coroide**, (2) **corpo ciliar** e (3) **íris**.

A **coroide** é composta por três camadas: (1) **membrana de Bruch** (formada pela lâmina basal do epitélio pigmentado da retina, lâmina basal dos capilares fenestrados correspondentes ao coriocapilar e tecido conjuntivo entre os dois, local de depósito de material amiloide, chamado drusa), (2) **coriocapilares** (fonte de nutrientes para as camadas externas da retina) e (3) **estroma da coroide** (contendo melanócitos, vasos sanguíneos e neurônios do sistema nervoso autônomo).

O **corpo ciliar**, anterior à *ora serrata*, apresenta duas porções: (1) a **porção uveal** (porção **supraciliar** da coroide; **músculo ciliar**, que controla a curvatura do cristalino pela modificação do comprimento dos ligamentos suspensores; e **capilares fenestrados**) e (2) a **porção neuroepitelial** (que contribui com duas camadas de células para o epitélio ciliar: uma **camada de células pigmentadas** e uma **camada de células não pigmentadas**, contínua à retina sensorial; **as superfícies apicais dessas duas camadas estão voltadas uma para outra e secretam humor aquoso**).

A **íris** é uma continuação do corpo ciliar, possui uma **superfície anterior sem revestimento epitelial** (melanócitos e fibroblastos) e uma **superfície posterior revestida por camada dupla** de células pigmentadas. O estroma contém **células mioepiteliais** (**músculo dilatador da pupila**) e **células musculares lisas** (**esfíncter da pupila**).

O **cristalino** é uma estrutura biconvexa, transparente, elástica e avascular mantida no seu lugar pelas **fibras da zônula** (que se estendem do epitélio ciliar e se inserem na região equatorial da cápsula do cristalino). O cristalino é formado por (1) uma **cápsula**, (2) um **epitélio** e (3) uma **substância do cristalino** (constituída por **fibras corticais e nucleares do cristalino**). A **filensina** e as **cristalinas** (α, β e γ) são proteínas de filamentos intermediários encontradas no cristalino. A **catarata**, uma opacidade do cristalino, é provocada por alteração na solubilidade dessas proteínas.

A **acomodação** é o processo pelo qual o cristalino se torna **mais arredondado** (para focar a imagem de um **objeto próximo** na retina) e **mais achatado** (quando a imagem de um **objeto distante** é focado na retina).

A acomodação envolve a participação do músculo ciliar, do corpo ciliar e dos ligamentos suspensores. Quando o **músculo ciliar contrai**, a **tensão dos ligamentos é reduzida** (porque o corpo ciliar se move para perto do cristalino), e o **cristalino adquire formato esférico (visão de perto)**. Quando o **músculo ciliar relaxa**, a **tensão dos ligamentos aumenta** (o corpo ciliar se afasta do cristalino) e o **cristalino torna-se achatado (visão de longe)**.

A **emetropia** é a visão normal. A **miopia** (ou vista curta) ocorre quando o globo ocular é muito profundo ou a curvatura do cristalino não é plana o suficiente para visão de longe; **a imagem de um objeto distante forma-se à frente da retina**. A **hipermetropia** (ou vista longa) é quando o globo ocular é muito raso e a curvatura do cristalino é muito plana; a imagem de um objeto distante se forma atrás da retina. Pessoas idosas ficam hipermétropes à medida que o cristalino perde elasticidade, uma condição conhecida como **presbiopia**.

Túnica interna: retina. A retina possui duas regiões: (1) o **epitélio não sensorial pigmentado externo da retina** (uma única camada de células cúbicas pigmentadas que se estende do disco óptico até a *ora serrata*) e (2) a **retina sensorial interna** (que se estende do disco óptico até o epitélio ciliar).

A separação dessas duas camadas, decorrente de trauma, doença vascular, distúrbios metabólicos e envelhecimento, resulta em **descolamento da retina**. O epitélio pigmentado da retina é essencial para o transporte de nutrientes dos vasos sanguíneos da coroide para as camadas externas da retina, para a remoção de resíduos metabólicos da retina sensorial, para a fagocitose e a reciclagem dos discos fotorreceptores e para a reciclagem do pigmento rodopsina descorado. A lâmina basal do epitélio pigmentado é um componente da membrana de Bruch.

A retina sensorial baseia-se em quatro grupos de células: (1) **neurônios fotorreceptores** (cones e bastonetes), (2) **neurônios condutores** (células bipolares e ganglionares), (3) **neurônios de associação** (células horizontais e amácrinas) e (4) **células neurogliais de sustentação, células de Müller**. As células estão distribuídas em 10 camadas resumidas na Figura 9-14. Existem três regiões nucleares distintas: (1) a **camada nuclear externa** corresponde aos núcleos dos fotorreceptores; (2) a **camada nuclear interna** corresponde aos núcleos das células bipolares, horizontais e amácrinas e das células de Müller; e (3) a **camada ganglionar** contém os núcleos das células ganglionares. As membranas plexiformes e limitantes representam os locais de contato entre as células da retina.

As **células fotorreceptoras** (**cones e bastonetes**) são alongadas e apresentam dois segmentos: um **segmento externo**, que contém discos membranosos achatados, e um **segmento interno**, o local de síntese de vários componentes celulares. Um **cílio modificado** conecta os segmentos externo e interno e também fornece microtúbulos para as proteínas motoras moleculares (**cinesinas e dineínas citoplasmáticas**) enviarem materiais para o local de organização dos discos pelo mecanismo de **transporte intraciliar**. As diferenças entre os cones e os bastonetes são as seguintes: (1) o segmento externo do bastonete é cilíndrico; nos cones, é cônico; (2) os **bastonetes** terminam em uma **esférula**; os **cones** terminam em um **pedículo**. Ambas as terminações interagem com as células bipolares e horizontais; (3) os bastonetes contêm o fotopigmento **rodopsina** (visão noturna); os cones contêm um pigmento semelhante, a **iodopsina** (visão colorida).

As **células bipolares e ganglionares** são neurônios de conexão que recebem impulsos das células fotorreceptoras.

As **células horizontais e amácrinas** não possuem axônios ou dendritos, somente **processos neuríticos** que conduzem em ambas as direções.

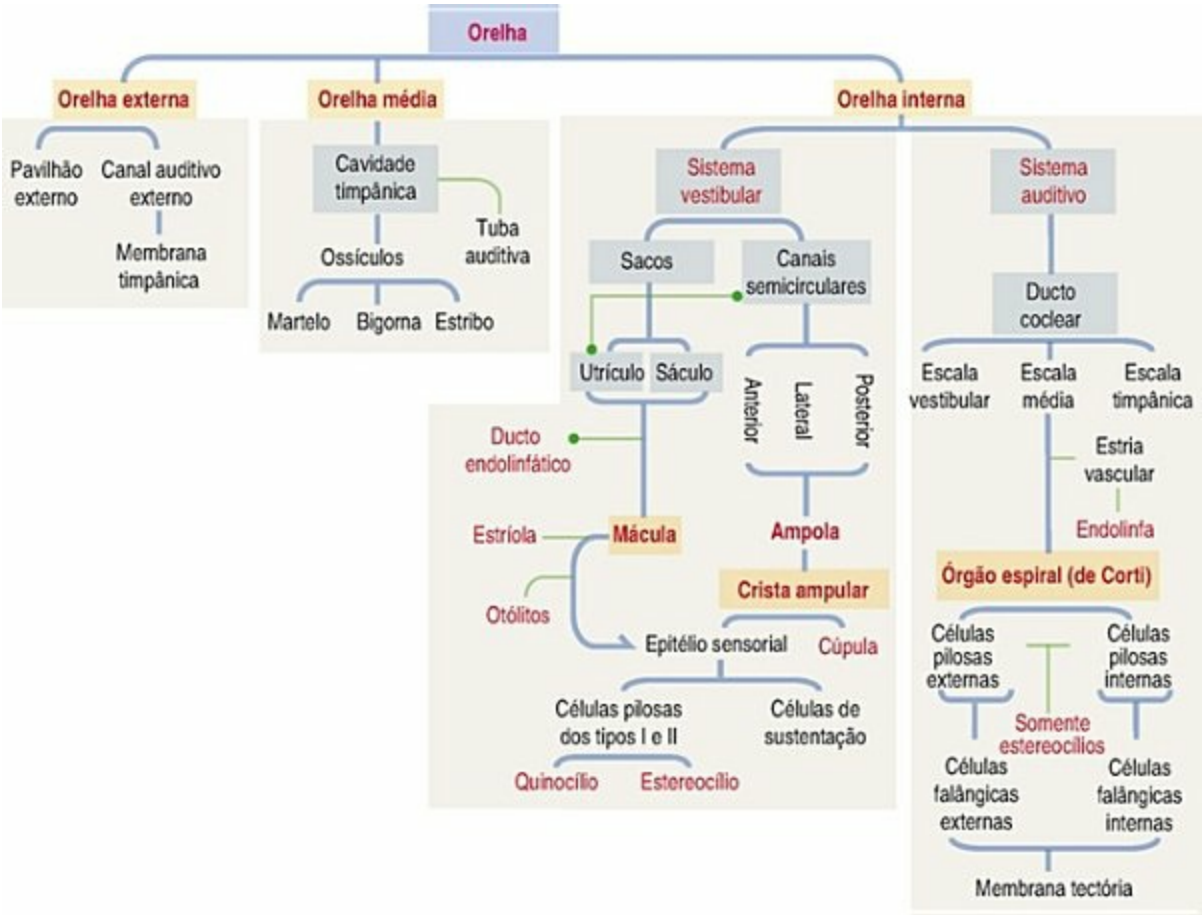
As **células de Müller** são células cilíndricas que ocupam os espaços entre os fotorreceptores e as células bipolares e ganglionares. As células de Müller entram em contato com o segmento externo dos fotorreceptores, estabelecendo zônulas de adesão e microvilosidades, correspondendo à membrana limitante externa. A membrana limitante interna representa a lâmina basal das células de Müller.

A **fóvea central**, cercada pela **mácula lútea**, é uma área especializada para acuidade visual. O **disco óptico** (local de saída dos axônios derivados das células ganglionares e local de passagem dos vasos sanguíneos), incluindo a **papila óptica**, não é adequado para a visão (o ponto cego da retina).

- As **pálpebras** possuem duas porções: (1) a **porção cutânea** externa e (2) a **porção conjuntival** interna. A porção cutânea contém glândulas sudoríparas e sebáceas, e cílios associados às **glândulas de Moll**. A **placa tarsal** (tecido conjuntivo fibroelástico) está voltada para o revestimento conjuntival. Grandes glândulas sebáceas, chamadas **glândulas tarsais** ou **glândulas de Meibômio**, se abrem na margem das pálpebras. A conjuntiva (revestimento epitelial estratificado poligonal a cilíndrico com células secretoras de muco) é contínua à pele e termina na margem da córnea, onde se torna epitélio estratificado pavimentoso e é contínuo ao epitélio da córnea.

A **glândula lacrimal** é uma **glândula serosa tubuloacinar** com **células mioepiteliais**. O piscar de olhos

produz uma compressão das glândulas lacrimais e a liberação de líquido (lágrimas).



Mapa conceitual | Orelha

• **ORELHA**

A orelha é formada por três porções: (1) **orelha externa**, (2) **orelha média** e (3) **orelha interna**.

A **orelha externa** é formada pelo **pavilhão auditivo** (orelha externa), que coleta as ondas sonoras que são conduzidas pelo **meato acústico externo** para a **membrana timpânica**.

A **orelha média** (ou **cavidade timpânica**) é um espaço cheio de ar no osso temporal que contém os **ossículos da audição** (**martelo**, **bigorna** e **estribo**). O **braço do martelo** está ligado à **membrana timpânica** em uma extremidade; a **placa da base do estribo** está aplicada à **janela do vestíbulo (oval)**, uma abertura do **labirinto ósseo**. Os ossículos modulam o movimento da membrana timpânica e aplicam força sobre a janela do vestíbulo (para amplificar a entrada das ondas sonoras). A **otite média** e a **otosclerose** afetam o movimento dos ossículos e podem levar a perda auditiva. A **tuba auditiva** ou **de Eustáquio** (cartilagem elástica mudando para cartilagem hialina) liga a orelha média à nasofaringe. Ela mantém uma pressão equilibrada entre a cavidade timpânica e o ambiente externo.

A **orelha interna** ocupa o **labirinto ósseo**, que contém o **labirinto**

membranáceo. O labirinto membranáceo abriga os **sistemas vestibular** e **auditivo**. O labirinto membranáceo contém **endolinfa** (alta concentração de K^+ e baixa concentração de Na^+). A **perilinfa** (alta concentração de Na^+ e baixa concentração de K^+) está presente entre o labirinto ósseo e o labirinto membranáceo.

O **sistema vestibular** constitui-se de **dois sacos** (**utrículo e sáculo**) e de três canais semicirculares (**anterior, lateral e posterior**) originados do utrículo. As **ampolas** estão presentes no local de conexão entre o canal semicircular e o utrículo.

O **ducto endolinfático** deriva do utrículo e do sáculo, e se fusiona em um único ducto, o qual termina em uma pequena dilatação, o **saco endolinfático**, localizado entre as camadas da meninge. **Aumento no volume de endolinfa** provoca a **doença de Ménière**, caracterizada por vertigem, náuseas, nistagmo posicional, vômitos e tinido (zumbido nas orelhas).

A ampola possui uma **crista**, uma elevação revestida pelo epitélio sensorial formado pelas **células pilosas dos tipos I e II** e pelas **células de sustentação**, coberta pela **cúpula**, uma substância gelatinosa cercada pela endolinfa. Os canais semicirculares respondem a **movimentos rotacionais da cabeça e do corpo (aceleração angular)**.

As **células pilosas** possuem um domínio apical contendo 60 a 100 **estereocílios** (sustentados por uma **placa cuticular** contendo actina) e um único **quinocílio**. As extremidades livres dos estereocílios e dos quinocílios estão inseridas na cúpula.

As **máculas** do utrículo e do sáculo respondem aos **movimentos translacionais (gravidade e aceleração linear)**. As máculas consistem em epitélio sensorial (células pilosas dos tipos I e II e células de sustentação) coberto pela **membrana otolítica**, uma substância gelatinosa semelhante à crista, exceto pela presença de **otólitos** contendo carbonato de cálcio.

O **sistema auditivo** é formado pela **cóclea**, um ducto em espiral. A cóclea possui três câmaras espiraladas: (1) o **ducto coclear** (chamado de escala média), (2) a **escala vestibular**, começando na janela do vestíbulo (oval) e (3) a **escala timpânica**, terminando na janela da cóclea (redonda). A escala vestibular e a escala timpânica contêm perilinfa e comunicam-se no **helicotrema**.

O **órgão espiral (de Corti)** é o epitélio sensorial da cóclea e contém células pilosas e células de sustentação. **Em vez de uma cúpula, como encontrado na crista e na mácula, o epitélio sensorial da cóclea está em contato com a membrana tectória**. O órgão espiral é formado por dois grupos de células pilosas: **células pilosas internas e externas**, separadas umas das outras pelo **túnel interno**, limitadas pelas **células pilares externas e internas,** e sustentadas pelas células falângicas. As células pilosas da cóclea não possuem quinocílios, mas contêm estereocílios. A **estria vascular** do ducto coclear produz **endolinfa**.

O **modíolo**, o eixo ósseo espiralado da cóclea, abriga o **gânglio espiral**.

A **surdez** ocorre quando a **α-tectorina** e a **otogelina** são defeituosas na membrana tectória, quando a **conexina 26** não está presente nas junções comunicantes que ligam as células de sustentação da cóclea e quando o gânglio vestibulococlear não se desenvolve **(síndrome de Waardenburg)**.

PARTE II
SISTEMAS DE ÓRGÃOS: PROTEÇÃO DO ORGANISMO

10.

SISTEMA LINFÁTICO-IMUNOLÓGICO

Organização do sistema linfático-imunológico

O sistema linfático inclui **órgãos linfoides primários** e **secundários**.

Os órgãos linfoides primários produzem os componentes celulares do sistema imunológico. Eles são (1) a **medula óssea** e (2) o **timo**. O principal tipo celular é o linfócito originado da **célula progenitora linfoide** na medula óssea (Fig. 10-1).

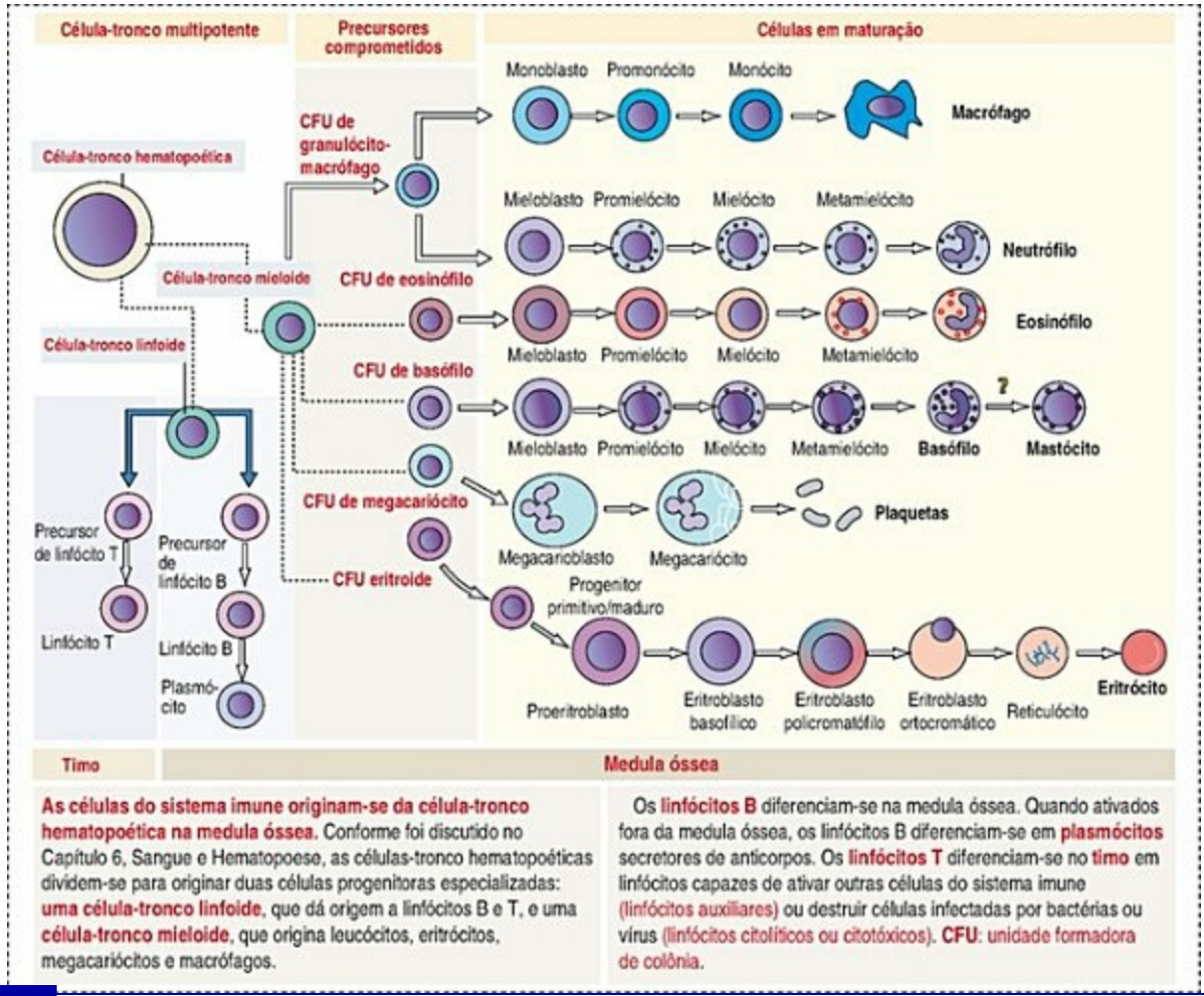


Figura 10-1 Linhagem de origem da progênie linfoide no contexto da hematopoese

Os órgãos linfoides secundários são os locais em que ocorrem as respostas imunológicas. Incluem (1) os **linfonodos**, (2) o **baço**, (3) as **tonsilas** (**amígdalas**) e (4) agregados de linfócitos e células apresentadoras de antígenos no **pulmão** (tecido

linfoide associado ao brônquio [BALT]) e na mucosa do **trato digestivo** (tecido linfoide associado ao intestino [GALT], inclusive as **placas de Peyer**). O sistema linfático tem ampla distribuição porque os patógenos podem penetrar no corpo por qualquer local.

A principal função dos **órgãos linfoides**, como componentes do sistema imunológico, é proteger o organismo contra **patógenos** invasores ou **antígenos** (bactérias, vírus e parasitas). A base para esse mecanismo de defesa, ou **resposta imunológica**, é a capacidade de distinguir entre o que é **próprio** (*self*) e o que é **não próprio** (*non self*).

Os **dois elementos-chave do sistema imunológico** são os **linfócitos** e as **células acessórias** (Fig. 10-2). Os linfócitos incluem dois grupos principais: (1) **linfócitos B**, que respondem a antígenos livres e ligados a células; e (2) **linfócitos T**, subdivididos em duas categorias: **linfócitos T auxiliares** e **linfócitos T citolíticos** ou **citotóxicos**. Os linfócitos T respondem a antígenos ligados a células apresentados por moléculas específicas.

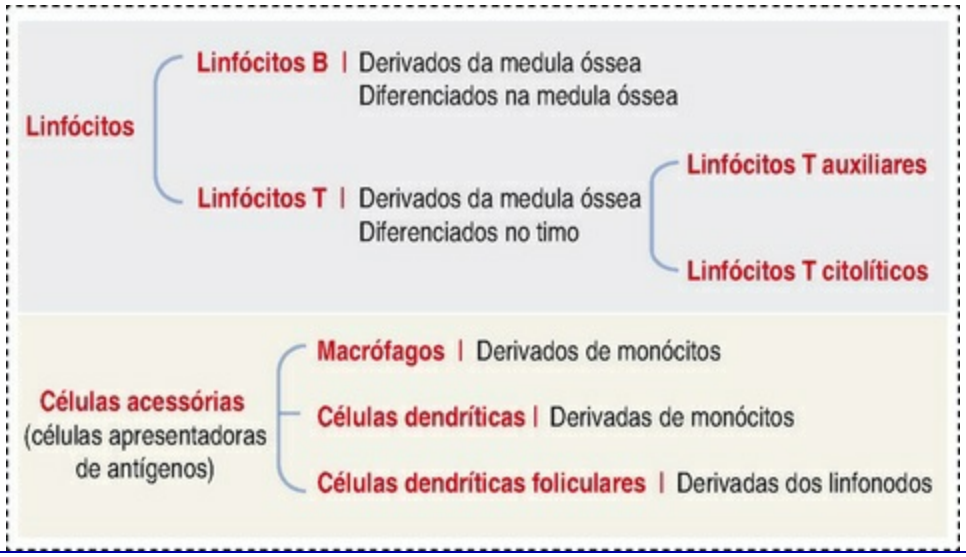


Figura 10-2 Principais células que participam nas reações imunes

Após saírem dos dois órgãos **primários** (medula óssea e timo), os linfócitos B e T maduros circulam no sangue até alcançarem um dos vários **órgãos linfoides secundários** (linfonodos, baço e tonsilas).

Os linfócitos B e T deixam a corrente sanguínea através de vênulas especializadas denominadas **vênulas de endotélio alto**, assim chamadas porque são revestidas por células de endotélio alto em vez de células endoteliais pavimentosas típicas.

As células acessórias incluem dois tipos celulares derivados de monócitos: **macrófagos** e **células dendríticas**. Um exemplo de célula dendrítica é a **célula de Langerhans**, encontrada na epiderme da pele. Um terceiro tipo, a **célula dendrítica folicular**, está presente nos nódulos linfáticos dos linfonodos. As células dendríticas foliculares diferem das células dendríticas normais pelo fato de não se originarem de precursores da medula óssea.

Antes de começarmos nossa discussão sobre a origem, diferenciação e interação dos linfócitos e células acessórias, vamos definir as características do sistema imunológico. Assim poderemos integrar os aspectos estruturais de cada órgão linfático principal com as características específicas das respostas imunológicas.

IMUNIDADE INATA (NATURAL) E ADAPTATIVA (ADQUIRIDA)

A **imunidade,** de modo geral, é a reação das células e dos tecidos a substâncias ou **patógenos** estranhos (*non self*), que incluem antígenos bacterianos, virais e parasitários. Podem ser distinguidos dois tipos de imunidade: (1) imunidade inata ou natural e (2) imunidade adaptativa ou adquirida (Fig. 10-3).

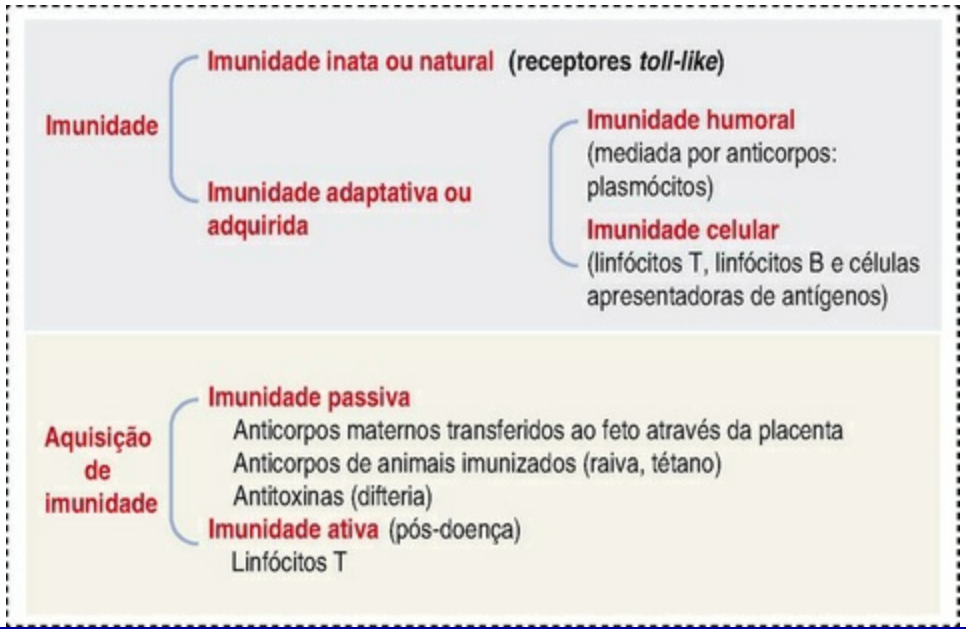


Figura 10-3 Tipos e aquisição de imunidade

A **imunidade inata** ou **natural do recém-nato** é o mecanismo mais simples de proteção. Não requer exposição prévia a um patógeno e gera respostas rápidas por meio dos macrófagos e das células dendríticas. Os **receptores *toll-like*** (**veja o Quadro 10-A**) dão início à imunidade inata contra componentes de patógenos invasores (como ácidos nucleicos, proteínas, lipídios e polissacarídeos). A estimulação dos macrófagos e células dendríticas por receptores *toll-like* com ligantes conectados leva à produção e secreção de citocinas inflamatórias, iniciando, assim, uma resposta inflamatória.

Quadro 10-A Receptores *toll-like*

- Os receptores *toll-like* (**TLRs**) reconhecem **padrões moleculares associados a patógenos** (**PAMPs**). O termo PAMPs refere-se a proteínas associadas a um amplo espectro de patógenos reconhecidos pelas células do sistema imunológico inato ou natural.
- **Por sua vez, os TLRs ativam a via do fator de transcrição NF-κB** (Cap. 3, Sinalização Celular), que regula a

expressão de citocinas. A ativação da via do NF-κB conecta as respostas imunológicas inatas com as adquiridas por meio do estímulo à produção de citocinas inflamatórias, como as interleucinas e o fator de necrose tumoral-α, e as quimiocinas, bem como deflagra a expressão de moléculas coestimuladoras (CD40, CD80 e CD86).

- O **domínio intracelular** do TLR tem uma homologia estrutural com a região citoplasmática dos receptores de interleucina-1. Ele é conhecido como domínio do receptor *toll*-interleucina-1, ou domínio **TIR**, e participa da sinalização por meio do recrutamento de proteínas situadas mais adiante.
- A **região extracelular** do TLR contém resíduos de repetições ricas em leucina (**LLR**), ao passo que o domínio extracelular dos receptores de interleucina contém três domínios semelhantes à imunoglobulina. Os LLR estão envolvidos no reconhecimento dos PAMPs, facilitado por proteínas acessórias (p. ex., lipopolissacarídeos).

A **imunidade adaptativa** ou **adquirida** desenvolve-se quando um indivíduo é exposto a um patógeno com o objetivo de eliminá-lo, bem como de gerar uma resposta imunológica de memória. Para se conseguir desenvolver a imunidade adaptativa ou adquirida, é necessário selecionar linfócitos (**seleção clonal**) a partir de um vasto repertório de células que carreiam receptores com especificidade antigênica gerados por um mecanismo conhecido como **rearranjo gênico**. Basicamente, a imunidade adaptativa é o aperfeiçoamento da imunidade inata ou natural que reconhece componentes vitais do micro-organismo, utilizando um número limitado de **receptores de reconhecimento- padrão** expressos em todas as células de um determinado tipo celular (**não clonais**) e independente do mecanismo de memória.

A imunidade adaptativa envolve dois tipos de respostas a um antígeno (patógeno): a primeira resposta é mediada por **anticorpos** produzidos pelos plasmócitos, produto da diferenciação final dos linfócitos B, conforme vimos no Capítulo 4, Tecido Conjuntivo. Essa resposta é conhecida como **imunidade humoral** e atua contra antígenos localizados fora da célula ou ligados à sua superfície. Quando anticorpos se ligam a antígenos ou toxinas produzidos por um patógeno, podem facilitar a ação fagocítica dos macrófagos ou recrutar leucócitos e mastócitos para tirar proveito de suas citocinas e mediadores, respectivamente, e reforçar a resposta. A imunidade humoral resulta na produção persistente de anticorpos e de células de memória.

O segundo tipo de resposta **requer que o patógeno seja captado por uma célula fagocítica**. Um patógeno intracelular não fica acessível a anticorpos e requer uma resposta celular, ou **imunidade celular**. Linfócitos T, linfócitos B e células apresentadoras de antígenos são os principais personagens envolvidos na imunidade celular.

A consequência da imunidade adaptativa ou adquirida é a proteção do indivíduo quando ocorre um segundo encontro com o patógeno. Essa proteção é específica contra o mesmo patógeno e, portanto, a imunidade adaptativa ou adquirida é também chamada de **imunidade específica**.

A **imunidade passiva** é a forma temporária de imunidade conferida pelo soro ou

por linfócitos transferidos de um indivíduo imunizado para outro indivíduo que não foi exposto ou não pode responder a um patógeno. A transferência de anticorpos maternos para o feto é uma forma de imunidade passiva que protege os recém-natos de infecções até que eles desenvolvam imunidade ativa. A **imunidade ativa** é a forma de imunidade resultante da exposição a um patógeno.

Propriedades da imunidade adaptativa ou adquirida

Tanto a imunidade humoral como a celular que se desenvolvem em resposta a patógenos estranhos ao organismo têm as seguintes características:

1. **Especificidade**: domínios específicos de um antígeno são reconhecidos por linfócitos individuais. Veremos adiante como os receptores da membrana dos linfócitos conseguem distinguir e responder a variações sutis na estrutura dos antígenos oferecidos pela célula apresentadora de antígeno. Essa interação molecular é conhecida como **sinapse imunológica**.
2. **Diversidade**: os linfócitos utilizam um mecanismo de rearranjo gênico para modificar seus receptores antigênicos de forma a conseguirem reconhecer e responder a um grande número e tipos de domínios antigênicos.
3. **Memória**: a exposição de linfócitos a um antígeno resulta em dois eventos: sua expansão clonal específica do antígeno por meio de mitose, bem como a geração de **células de memória** de reserva. As células de memória conseguem reagir mais rapidamente e de forma mais eficiente quando expostas ao mesmo antígeno.
4. **Autolimitação**: uma resposta imunológica é estimulada por um antígeno específico. Quando o antígeno é neutralizado ou desaparece, a resposta cessa.
5. **Tolerância**: uma resposta imunológica visa à remoção de um antígeno estranho, ao mesmo tempo que é "tolerante" com antígenos próprios. A tolerância é conseguida por meio de um mecanismo de seleção que elimina os linfócitos que expressam receptores específicos para antígenos próprios. A incapacidade de autotolerância (e especificidade) leva a um grupo de doenças chamadas **doenças autoimunes**.

LINFÓCITOS B

A medula óssea é o local de origem dos linfócitos B e T a partir de uma célula-tronco linfoide. No Capítulo 6, Sangue e Hematopoese, discutimos os aspectos do desenvolvimento das linhagens mieloide e eritroide a partir da célula-tronco hematopoética. Essa mesma célula-tronco hematopoética dá origem à **célula-tronco linfoide**, que gera os precursores dos linfócitos B e T (Fig. 10-1). **Os linfócitos B sofrem maturação na medula óssea**, enquanto **o timo é o local de maturação dos linfócitos**

T.

Os linfócitos B progenitores na medula óssea proliferam e sofrem maturação em um microambiente ou **nicho** fornecido pelas **células estromais** da medula óssea, produzindo **interleucina-7** (**IL-7**) (Fig. 10-4). Durante a maturação, os linfócitos B expressam **imunoglobulinas M** (IgM) ou **D** (IgD) na sua superfície que interagem com duas proteínas adicionais ligadas entre si, as **imunoglobulinas** α (**Ig**α) e β (**Ig**β). A IgM ou IgD de superfície, junto às **Ig**α e **Ig**β coligadas, formam o **complexo receptor antigênico de linfócito B**. Os domínios intracelulares da **Ig**α e da **Ig**β contêm um domínio rico em tirosina chamado **resíduo de ativação do imunorreceptor baseado em tirosina** (**ITAM**).

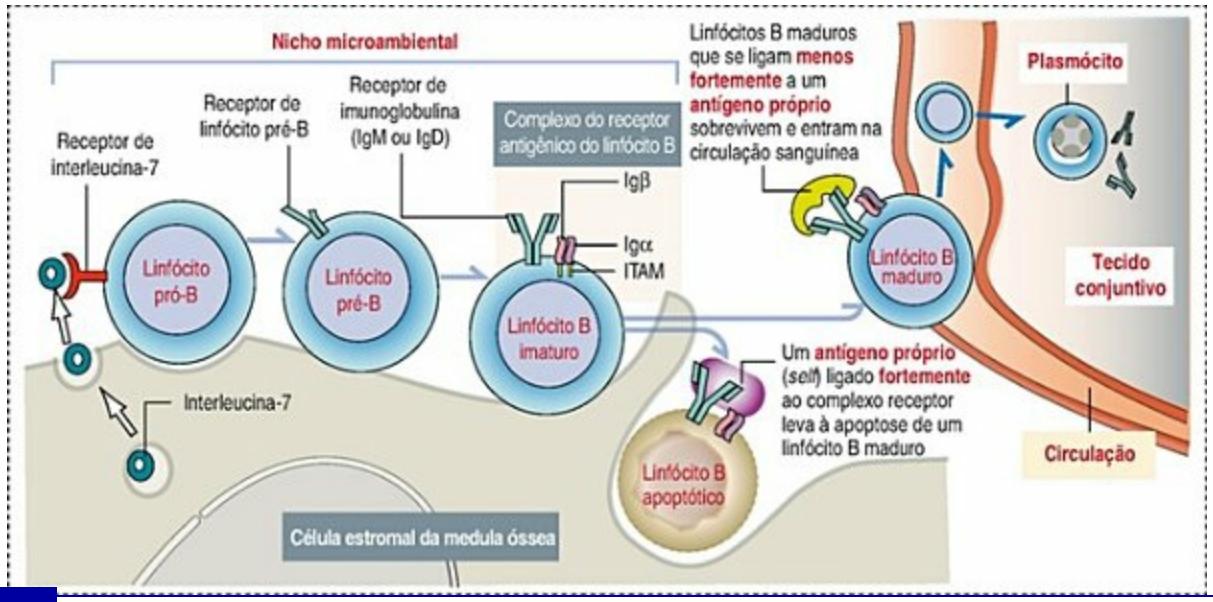


Figura 10-4 Desenvolvimento dos linfócitos B na medula óssea

A ligação de um antígeno ao complexo receptor antigênico do linfócito B induz a fosforilação da tirosina no ITAM, o qual, por sua vez, ativa fatores de transcrição que regulam a expressão dos genes necessários para o desenvolvimento dos linfócitos B.

Os antígenos próprios (*self*) presentes na medula óssea testam a especificidade da ligação da IgM ou da IgD da superfície dos linfócitos B aos antígenos. Essa é uma etapa de teste necessária antes de os linfócitos B poderem continuar sua maturação, entrar nos tecidos linfoides periféricos e interagir com antígenos estranhos (*non self*). A **forte** ligação de **antígenos próprios** a duas ou mais moléculas receptoras IgM ou IgD nos linfócitos B induz **apoptose**. Os **antígenos próprios** com **menor afinidade** pelo complexo receptor antigênico do linfócito B permitem a sobrevivência e a maturação desses linfócitos B quando ITAMs de Igα e Igbeta;, associados a IgM ou IgD, transduzem eventos de sinalização, resultando em continuação da diferenciação dos linfócitos B e entrada de linfócitos B maduros na circulação.

Complexo de histocompatibilidade maior e antígenos leucocitários humanos

A apresentação de antígenos a linfócitos T é realizada por proteínas especializadas codificadas em genes situados no lócus de histocompatibilidade principal e presentes na superfície das células apresentadoras de antígeno. As células apresentadoras de antígeno fiscalizam o organismo, encontram e internalizam antígenos por meio de fagocitose, quebram-nos em fragmentos peptídicos antigênicos e os ligam a moléculas no seu **complexo principal de histocompatibilidade** (**MHC**, *major histocompatibility complex*) (Fig. 10-5), de modo que o **complexo fragmento peptídico antigênico–MHC** seja exposto posteriormente na superfície dos linfócitos T. O lócus do gene *MHC* expressa produtos gênicos responsáveis pela rejeição de tecidos transplantados entre dois indivíduos geneticamente incompatíveis.

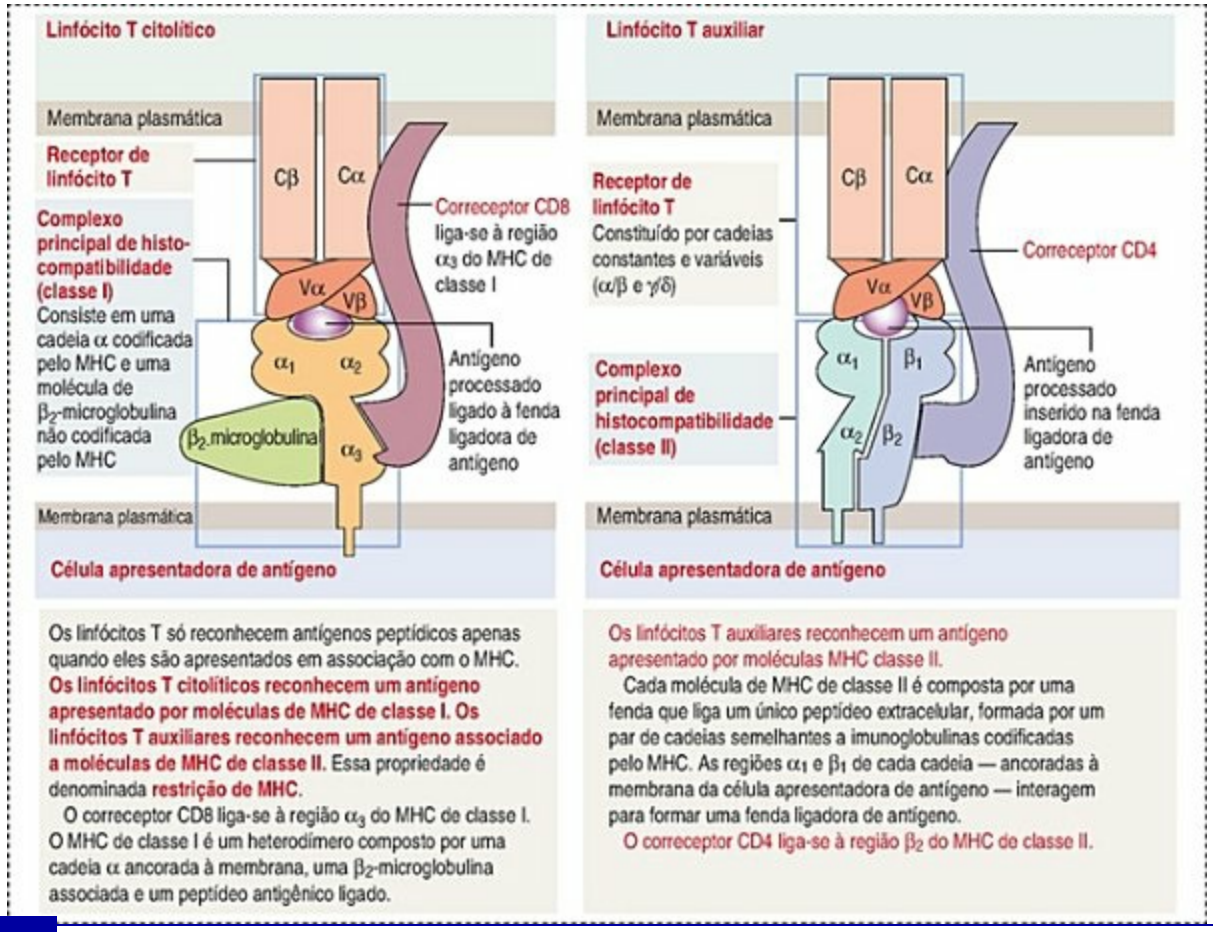


Figura 10-5 Estrutura do receptor de linfócito T e do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe I e II

Há dois tipos de produtos gênicos do MHC em **camundongos**: o **MHC de classe I** e o **MHC de classe II**. A molécula de MHC classe I consiste em duas cadeias polipeptídicas: uma **cadeia** α, que consiste em três domínios (α_1, α_2 e α_3) codificados

pelo lócus do gene *MHC*, e a **β_2-microglobulina**, não codificada pelo lócus do gene *MHC*. Os antígenos ficam inseridos em uma fenda formada pelos domínios α_1 e α_2. O **CD8**, um correceptor da superfície dos linfócitos T citolíticos, liga-se ao domínio α_3 do MHC de classe I.

O MHC de classe II é composto por duas cadeias polipeptídicas, uma cadeia α e uma cadeia β. Ambas as cadeias são codificadas pelo lócus do gene *MHC*. Os domínios α_1 e β_1 formam uma fenda de ligação antigênica. O **CD4**, um correceptor na superfície dos linfócitos T auxiliares, liga-se ao domínio β_2 do MHC de classe II. CD4 e CD8 são marcadores de superfície celular, membros dos **grupamentos de diferenciação** ou **designação** (abreviados como CD, do inglês, *clusters of differentiation*). Veja o **Quadro 10-B**.

Quadro 10-B Antígenos de CD

- Moléculas de superfície celular reconhecidas por anticorpos monoclonais são chamadas **antígenos**. Esses antígenos são **marcadores** que permitem a identificação e caracterização de populações celulares. Um marcador de superfície que identifica um membro de um grupo de células, que tem uma estrutura definida e também é reconhecido em outros membros do grupo por um anticorpo monoclonal é chamado **grupamento de diferenciação ou designação** (**CD,** *cluster of differentiation* **ou** *designation*).
- Um **linfócito T auxiliar**, que expressa o marcador **CD4**, pode ser diferenciado de um **linfócito T citolítico**, que não apresenta CD4 mas expressa o marcador **CD8**.
- Os marcadores CD permitem a classificação dos linfócitos T que participam nas reações inflamatórias e imunológicos. **Os antígenos CD promovem a interação e adesão de célula com célula, bem como a sinalização que leva à ativação do linfócito T.**

Todas as células nucleadas expressam moléculas de MHC de classe I. As moléculas de MHC de classe II restringem-se principalmente às células apresentadoras de antígeno (macrófagos, células dendríticas e linfócitos B), células do estroma epitelial do timo e células endoteliais.

As moléculas equivalentes ao MHC em **seres humanos** são designadas **antígenos leucocitários humanos** (**HLAs**). As moléculas de HLA são estrutural e funcionalmente homólogas às moléculas de MHC de camundongos, e o lócus gênico situa-se no cromossomo 5 humano (a β_2-microglobulina é codificada por um gene no cromossomo 15).

O **lócus do MHC de classe I codifica** três proteínas principais no ser humano: **HLA-A**, **HLA-B** e **HLA-C**. O **lócus do MHC de classe II codifica o HLA-DR** (R para relacionado antigenicamente), **HLA-DQ** e **HLA-DP** (Q e P precedem o R no alfabeto).

Complexo receptor de linfócito T

Além das moléculas de MHC, subgrupos de linfócitos T possuem receptores de superfície que permitem que cada um reconheça uma combinação de peptídeo antigênico-MHC diferente. O reconhecimento antigênico envolve um mecanismo de **sinapse imunológica** que consiste na formação de uma adesão estável entre a célula apresentadora de antígeno e o linfócito T, seguida de uma cascata de sinalização de ativação de linfócitos T (**Quadro 10-C**).

Quadro 10-C Sinapse imunológica

- O início e a regulação de uma resposta imunológica específica dependem da comunicação entre os linfócitos T e as células apresentadoras de antígeno (APCs). A resposta imunológica resulta de interações moleculares no local de contato do linfócito T com a APC, também conhecido como **sinapse imunológica**. Essencialmente, **a sinapse imunológica pode ser considerada um mecanismo combinado de adesão de célula com célula e de sinalização**.
- A diversidade de moléculas de superfície celular das APCs (MHC de classe I e MHC de classe II) e dos linfócitos T (receptor do linfócito T e correceptores) fornece uma base para a regulação molecular e atividade da sinapse imunológica. A sinapse imunológica tem um papel significativo na maturação dos linfócitos T, processo de ativação e diferenciação que ocorre no córtex do timo. O conceito de sinapse imunológica também se aplica à maturação dos linfócitos B da medula óssea.

O receptor que reconhece peptídeos antigênicos específicos apresentados pelas moléculas de MCH de classes I e II é o **receptor de linfócito T** (**TCR**). O TCR atua em conjunto com moléculas de superfície celular acessórias, chamadas **correceptores,** para estabilizar a ligação de células apresentadoras de antígeno aos linfócitos T.

O TCR é composto por duas cadeias polipeptídicas transmembranares ligadas por duas pontes dissulfídicas: a **cadeia** α e a **cadeia** β (Fig. 10-5). Um número limitado de linfócitos T tem um TCR composto de cadeias γ e δ. Cada cadeia α e β é constituída por um domínio **variável** (**V**α e **V**β) e um domínio **constante** (**C**α e **C**β). Quando comparados com a molécula de imunoglobulina, os domínios **V**α e **V**β são estrutural e funcionalmente semelhantes ao fragmento de ligação antigênica (Fab) das imunoglobulinas.

A molécula de TCR está associada a duas proteínas, CD3 e ζ (não mostradas na Fig. 10-5), formando o **complexo TCR**. O CD3 e ζ desempenham um papel de sinalização celular e estão presentes em todos os linfócitos T. O CD3 contém o domínio citoplasmático ITAM mencionado anteriormente como parte do complexo receptor antigênico do linfócito B, envolvido em funções de sinalização.

Correceptores CD4 e CD8

CD4 e CD8 são proteínas da superfície do linfócito T que interagem seletivamente com moléculas de MHC de classe II e MHC de classe I, respectivamente. Quando o TCR reconhece um antígeno ligado na fenda do MHC, os correceptores CD4 e CD8 auxiliam na ativação da função do linfócito T (Fig. 10-5).

CD4 e CD8 são membros da superfamília das imunoglobulinas (Ig). No Capítulo 1, Epitélio, discutimos a função e a estrutura das moléculas de adesão pertencentes à superfamília das Ig.

Os membros da superfamília das Ig possuem um número variável de domínios extracelulares semelhantes à Ig. Os dois domínios terminais semelhantes à Ig do CD4 ligam-se ao domínio β_2 do MHC de classe II (Fig. 10-5). O único domínio semelhante à Ig do CD8 liga-se ao domínio α_3 do MHC de classe I.

Portanto, os **linfócitos T CD4$^+$ auxiliares reconhecem antígenos associados ao MHC de classe II** e os **linfócitos T CD8$^+$ citolíticos (linfócitos citolíticos derivados do timo [CTL]) respondem a antígenos apresentados por MHC de classe I** (Fig. 10-6).

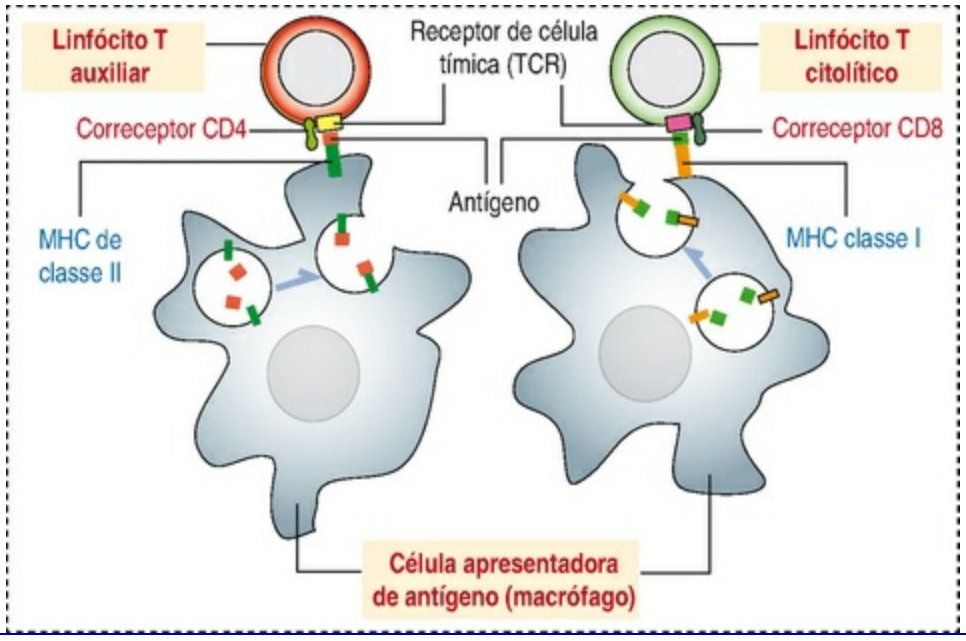


Figura 10-6 Características gerais dos linfócitos T auxiliares e citolíticos

Moléculas de MHC e respostas imunológicas adaptativas

Os linfócitos T são **restritos ao MHC.** Os linfócitos T são capazes de reagir a um fragmento de antígeno **estranho** ligado às suas **próprias** (***self***) moléculas de MHC e contribuir para as **respostas imunológicas adaptativas.** Os linfócitos T **não devem responder** a fragmentos peptídicos antigênicos próprios (*self*) ligados a moléculas de

MHC próprias. Essa ausência de resposta é denominada **autotolerância**. Os linfócitos T em desenvolvimento expressam TCRs únicos gerados por rearranjos aleatórios de uma variedade de segmentos genéticos. Esses TCRs produzidos aleatoriamente fornecem a diversidade necessária para identificação de numerosos peptídeos antigênicos.

Durante a sua maturação no córtex do timo, os linfócitos T são selecionados para serem **restritos ao MHC próprio** e serem **autotolerantes**. Esse processo seletivo, conhecido como **seleção positiva**, ocorre apenas quando são selecionados linfócitos T restritos ao MHC próprio (Fig. 10-7). A **seleção negativa** ocorre quando linfócitos T **não se ligam a nenhum MHC** ou se ligam a **antígenos teciduais específicos do organismo** (**moléculas próprias**). Discutiremos posteriormente de que forma um portfólio de antígenos próprios expressos no timo permite a eliminação de linfócitos T autorreativos por apoptose. Apenas os **linfócitos T que conseguem reconhecer peptídeos estranhos e o MHC próprio sobrevivem**, deixam o timo e migram para os órgãos linfoides secundários.

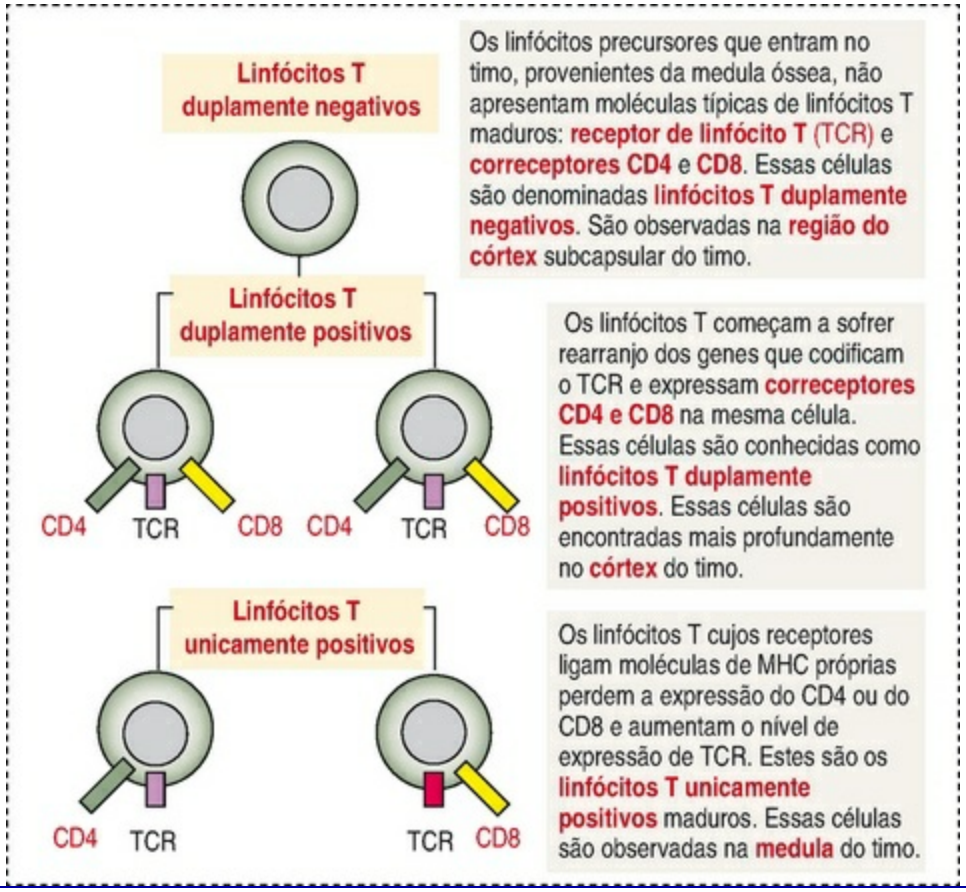


Figura 10-7 A maturação dos linfócitos T envolve alterações nas moléculas da superfície celular

O córtex tímico contém **células epiteliais tímicas corticais** que se ramificam e se interconectam, envolvidas na **seleção positiva dos linfócitos T**. A medula do timo abriga **células epiteliais tímicas medulares** envolvidas na **seleção negativa de linfócitos T potencialmente autorreativos**. O contato entre as moléculas de MHC na superfície das células epiteliais tímicas com os TCRs de linfócitos T em desenvolvimento

é um aspecto importante da seleção positiva. Este é mais um exemplo da importância da sinapse imunológica (**Quadro 10-C**).

Células T que se desenvolvem no timo expressam moléculas de superfície específicas

Dois eventos principais ocorrem no timo durante a maturação dos linfócitos T: (1) o rearranjo dos componentes de proteínas codificadoras de genes do **TCR** e (2) a coexistência transitória de **correceptores CD4 e CD8** associados ao TCR.

Quando células precursoras — derivadas da medula óssea — entram no **córtex** do timo, não apresentam moléculas de superfície típicas de linfócitos T maduros. Uma vez que **ainda não expressam CD4 nem CD8, elas são chamadas de linfócitos T "duplamente negativos"**.

Após interagirem com as **células epiteliais** tímicas, os linfócitos T duplamente negativos proliferam, diferenciam-se e expressam as primeiras moléculas específicas de linfócitos T: o TCR e os correceptores CD4 e CD8.

O TCR é constituído por dois pares de subunidades: **cadeias** αβ ou **cadeias**γδ (Fig. 10-3). Cada cadeia pode variar em sequência de um linfócito T para outro. Essa variação é determinada pela combinação aleatória entre segmentos gênicos e tem impacto em quais antígenos estranhos o linfócito T pode reconhecer.

A maturação dos linfócitos T passa a um estágio em que **ambos os correceptores CD4 e CD8 e níveis baixos de TCR são expressos em uma mesma célula**. Essas células são conhecidas como **linfócitos T "duplamente positivos"**. Linfócitos T duplamente positivos **podem** ou **não** reconhecer um MHC próprio. Os linfócitos que conseguem reconhecer o MHC próprio acabam por maturar e expressam uma das duas moléculas de correceptor (CD4 ou CD8), tornando-se **linfócitos T "unicamente positivos"**. Linfócitos duplamente positivos que não conseguem reconhecer o MHC próprio fracassam na seleção positiva e são eliminados.

Imunidade mediada por linfócitos T

Quando completam o seu desenvolvimento no timo, os linfócitos T entram na circulação sanguínea e migram para os órgãos linfoides periféricos em busca de um antígeno na superfície de uma **célula apresentadora de antígeno**.

Os **linfócitos T auxiliares** apresentam tanto o **TCR** como o **correceptor CD4**. Os linfócitos T auxiliares reconhecem o **MHC de classe II** na superfície das células apresentadoras de antígenos.

Há **dois subtipos distintos de linfócitos T auxiliares** derivados do mesmo precursor de linfócito T $CD4^+$: células $\mathbf{T_H1}$ e $\mathbf{T_H2}$.

Os linfócitos T_H1 participam da regulação das respostas imunológicas causadas por **patógenos intracelulares** (vírus que causam infecções, algumas bactérias ou parasitas unicelulares) com a participação significativa de macrófagos. Os linfócitos T_H1 produzem interferon-γ, que pode suprimir a atividade de linfócitos T_H2.

As respostas imunológicas controladas por linfócitos T_H2 podem ser observadas em pacientes com **parasitas intestinais helmínticos** (do grego *helmins*, verme). Os linfócitos T_H2 produzem interleucina-4 (IL-4) e interleucina-13 (IL-13), entre outras citocinas, e determinam a produção de imunoglobulina E por plasmócitos para ativar a resposta de mastócitos, basófilos e eosinófilos. A ativação de respostas macrofágicas é mínima nas respostas imunológicas mediadas por T_H2.

Linfócitos T citolíticos (ou **assassinos**) apresentam tanto o **TCR** como o **correceptor CD8**. Linfócitos T citolíticos reconhecem o **MHC de classe I** de células apresentadoras de antígenos. Retornaremos ao significado clínico dos linfócitos T auxiliares e citolíticos quando discutirmos seu envolvimento na patogênese da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-1), alergia e imunoterapia do câncer.

Como as células T auxiliares auxiliam?

Os linfócitos T auxiliares são ativados quando reconhecem o complexo peptídeo antigênico-MHC de classe II (Fig. 10-8).

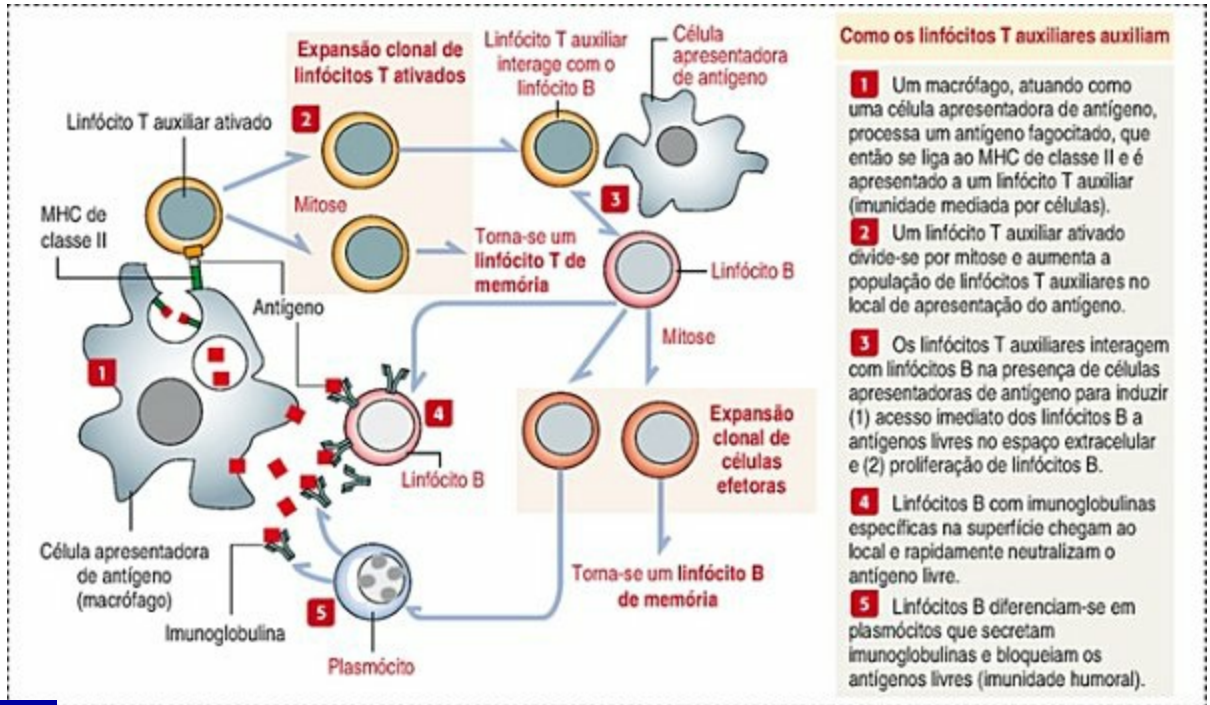


Figura 10-8 Linfócitos T auxiliares

Na presença de células com peptídeo antigênico ligado ao MHC de classe II,

linfócitos T auxiliares proliferam por mitose e secretam **citocinas**, também chamadas de **interleucinas**. Esses sinais químicos, por sua vez, atraem linfócitos B, que também possuem moléculas de receptores com especificidade única em sua superfície (**receptor de imunoglobulina**). **Ao contrário dos linfócitos T auxiliares, os linfócitos B conseguem reconhecer peptídeos antigênicos livres sem a necessidade de moléculas de MHC.**

Quando ativados por interleucinas produzidas por linfócitos T auxiliares em proliferação, os linfócitos B também se dividem e diferenciam-se em **plasmócitos secretores de imunoglobulinas**, uma forma solúvel de seus receptores. As imunoglobulinas secretadas difundem-se livremente, ligando-se a peptídeos antigênicos para os neutralizarem, ou levam à sua destruição por meio de enzimas ou macrófagos.

Os plasmócitos sintetizam **apenas uma classe de imunoglobulina** (milhares de moléculas de imunoglobulina por segundo; o tempo de sobrevida de um plasmócito é de 10 a 20 dias). Cinco classes de imunoglobulinas são reconhecidas nos seres humanos: **IgG, IgA, IgM, IgE e IgD** (Quadro 10-D). Plasmócitos anormais podem se acumular nos ossos e na medula óssea, causando destruição óssea e afetando a produção de células sanguíneas normais. Essa condição patológica é chamada **mieloma múltiplo** (Quadro 10-E).

Quadro 10-D Imunoglobulinas



- Uma **molécula** ou **anticorpo de imunoglobulina (Ig)** é composta de quatro cadeias polipeptídicas: duas cadeias leves idênticas e duas cadeias pesadas idênticas. Uma cadeia leve liga-se a uma cadeia pesada por uma ponte dissulfídica. As duas cadeias pesadas ligam-se uma à outra por pontes dissulfídicas.
- As cadeias pesadas e leves contêm **regiões variáveis** no terminal amino, que participam no **reconhecimento antigênico (região Fab)**, e **regiões constantes** no terminal carboxílico. A região constante (**região Fc**) das cadeias pesadas exerce **funções efetoras**.
- As imunoglobulinas podem ser ligadas à membrana ou secretadas.
- Tipos de imunoglobulinas: a **IgA** forma dímeros unidos por uma cadeia J e participa na imunidade da mucosa. A **IgD** é um receptor de antígenos de linfócitos B imaturos. A **IgE** participa na ativação de basófilos e mastócitos (degranulação). A **IgG** é a imunoglobulina mais abundante e a única a cruzar a barreira placentária. Ela participa na **opsonização**, um mecanismo que potencializa a fagocitose de patógenos. Moléculas de **IgM** existem normalmente como pentâmeros.

Quadro 10-E Mieloma múltiplo

- O mieloma múltiplo é causado por um crescimento anormal de plasmócitos na **medula óssea** e no **osso**. Um crescimento excessivo de plasmócitos malignos no osso e na medula óssea causa fraturas ósseas e impede a produção de células sanguíneas normais na medula. Anemia, sangramento anormal e alto risco de infecções podem ocorrer. A compressão da medula espinhal por células mielomatosas crescendo na vértebra pode causar dor nas costas, formigamento ou paralisia.
- As células mielomatosas produzem uma quantidade excessiva de uma imunoglobulina anormal, chamada **proteína de Bence-Jones**, presente no soro e na urina. Insuficiência renal pode desenvolver-se em decorrência do acúmulo de imunoglobulina nos rins.
- O transplante de medula óssea (**autólogo**, do próprio paciente, ou **alogênico**, de um doador saudável compatível) é uma forma de tratamento nos pacientes resistentes ou não responsivos à quimioterapia. Primeiro, a medula óssea do paciente é depletada com doses muito elevadas de quimioterapia e baixas doses de radiação; em seguida, faz-se a infusão das células da medula óssea no sangue do paciente. As células-tronco hematopoéticas vão se dirigir para a medula óssea e repovoá-la.

Alguns linfócitos T e B tornam-se **linfócitos de memória**, prontos para eliminar o mesmo antígeno se ele ocorrer no futuro. A **resposta imunológica secundária** (reencontro com o mesmo antígeno que levou a sua produção) é mais rápida e de maior magnitude. Os linfócitos de memória circulam por muitos anos e constituem um sistema de vigilância direcionado a antígenos estranhos.

Como os linfócitos T citolíticos destroem?

Outra função dos linfócitos T auxiliares é **secretar citocinas que estimulam a proliferação de linfócitos T citolíticos**, os quais reconhecem o complexo peptídeo antigênico-MHC de classe I na superfície das células apresentadoras de antígeno.

O subgrupo de linfócitos T citolíticos inicia um processo de **destruição da célula-alvo** (Fig. 10-9) por meio de (1) ligação firme à célula apresentadora de antígeno com a ajuda de integrinas e moléculas de adesão (CAMs) na superfície celular da célula-alvo e (2) indução de lesão na membrana celular mediante liberação de proteínas formadoras de poros (chamadas **perforinas**). Esses poros facilitam a entrada não regulada da protease pró-apoptótica **granzima**, água e sais. Os linfócitos T citolíticos protegem-se desse processo por meio de uma proteína de membrana, a **protectina**, que inativa a perforina, impedindo sua inserção na membrana do linfócito T citolítico.

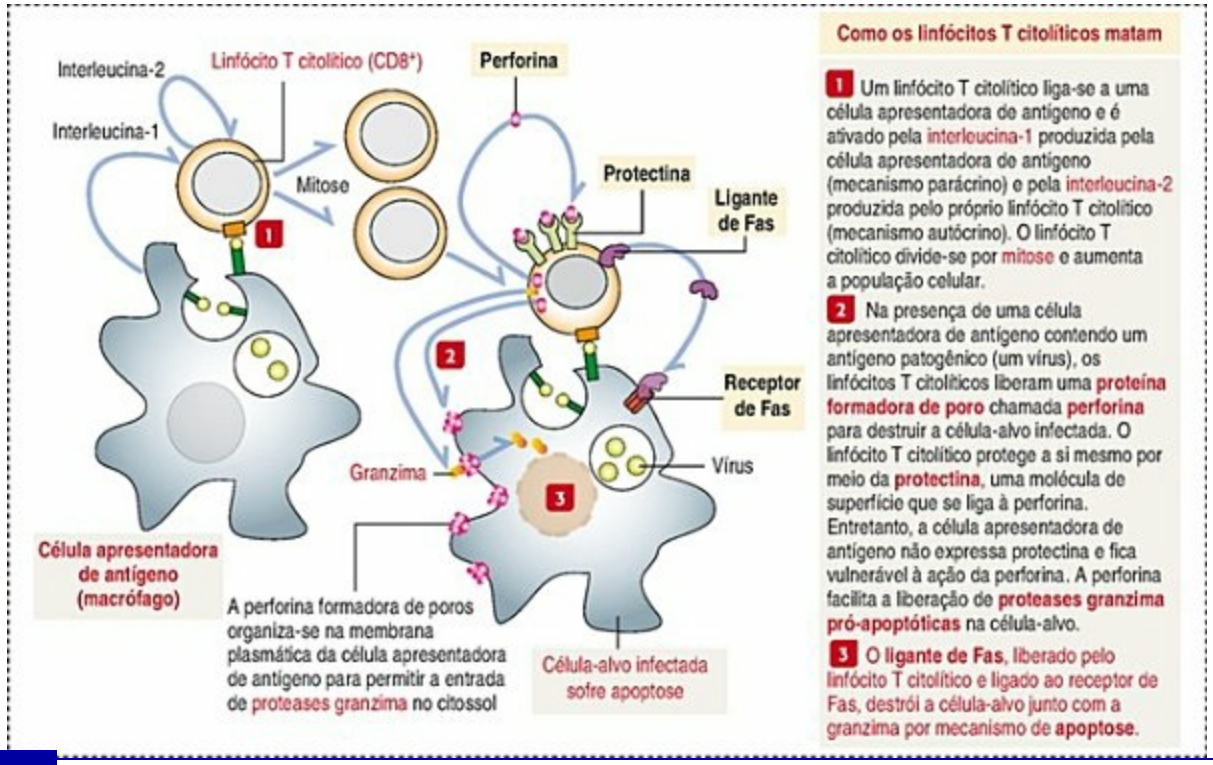


Figura 10-9 Linfócitos T citolíticos

Linfócitos T citolíticos também podem destruir células-alvo por meio do **mecanismo Fas-ligante de Fas** observado durante a **apoptose** (Cap. 3, Sinalização Celular). Quando o receptor do linfócito T citolítico reconhece um antígeno na superfície da célula-alvo, o linfócito T citolítico produz ligante de Fas. A interação do ligante de Fas com o receptor de Fas trimerizado na superfície da célula-alvo (Fig. 10-9) aciona a cascata apoptótica por meio da ativação de pró-caspases em caspases, levando à morte celular.

Linfócitos T regulatórios, supressores e efetores

Os linfócitos B podem diferenciar-se em plasmócitos secretores de imunoglobulina. Os plasmócitos são **células efetoras**. Os linfócitos T diferenciam-se em **linfócitos T reguladores, supressores** e **efetores**.

Os **linfócitos T reguladores** incluem os **linfócitos T auxiliares**, que colaboram com os linfócitos B para estimular a proliferação e diferenciação de linfócitos B em plasmócitos secretores de imunoglobulinas e a ativação das linfócitos T assassinos.

Os **linfócitos T supressores** incluem os linfócitos T_H1 e T_H2, dois subgrupos de linfócitos T. Os linfócitos T supressores atuam sobre os linfócitos T para moderar ou inibir sua atividade, além de modular a diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos. Os linfócitos T supressores produzem diferentes citocinas com funções distintas. Os linfócitos T_H1 produzem interferon-γ, enquanto os linfócitos T_H2 produzem IL-4 e IL-13. O interferon-γ, produzido pelos linfócitos T_H1, estimula a diferenciação dos linfócitos

T_H1, mas suprime a proliferação dos linfócitos T_H2. Além disso, a IL-4 derivada dos linfócitos T_H2 suprime a ativação dos linfócitos T_H1.

Os **linfócitos T efetores** incluem os **linfócitos T citolíticos** e as **células assassinas naturais**. Os linfócitos T citolíticos provocam lise de células que carreiam antígenos contra os quais eles têm especificidade. A destruição celular é causada pela liberação de perforinas ou ligante de Fas, como foi discutido anteriormente.

As **células assassinas naturais** destroem células infectadas por vírus e células tumorais, mas essa atividade **independe de ativação antigênica**. As células assassinas naturais não pertencem aos tipos celulares B ou T (não expressam TCR). Elas possuem **receptores CD56**, bem como **receptores inibidores** e **ativadores** que interagem com o MHC de classe I e ligantes ativadores de células normais, respectivamente. Células-alvo que não apresentam MHC de classe I ativam a função destrutiva das células assassinas naturais. O mecanismo pelo qual as células assassinas destroem as células-alvo é descrito na Figura 10-10.

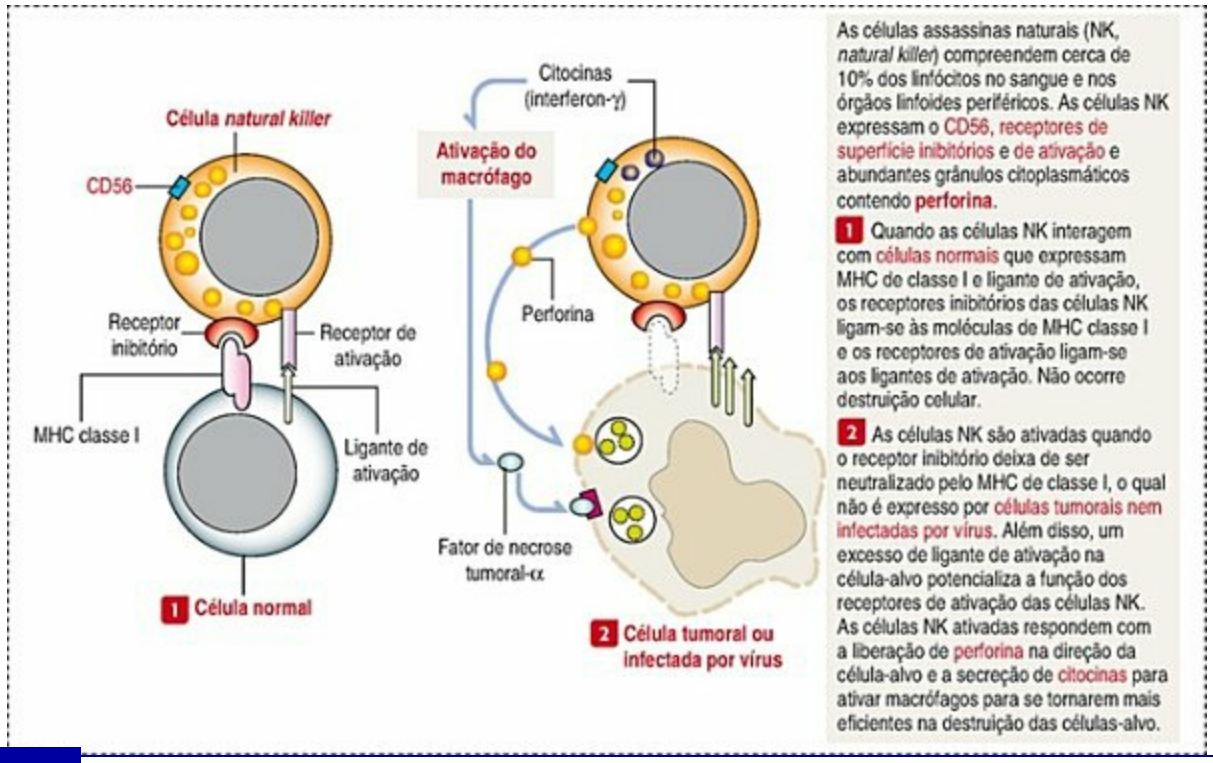


Figura 10-10 Células assassinas naturais (*natural killer*)

Significado clínico: síndrome da imunodeficiência adquirida

A **síndrome da imunodeficiência adquirida** (**AIDS**) é causada pelo HIV-1 e caracteriza-se por uma imunossupressão significativa associada a infecções oportunistas, neoplasias e degeneração do sistema nervoso central.

O HIV infecta macrófagos, células dendríticas e predominantemente linfócitos T auxiliares CD4 positivos. O HIV é um membro da família dos lentivírus dos retrovírus

animais e causa infecção celular latente de longa duração. O HIV inclui dois tipos, designados HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 é a causa da AIDS. O genoma do HIV infeccioso é constituído por duas fitas de RNA que se situam dentro de um centro (*core*) de proteínas virais, cobertas por um envoltório lipídico derivado da célula infectada. O envoltório lipídico contém proteínas virais designadas gp41 e gp120, codificadas pela sequência viral *env*. A glicoproteína gp120 tem afinidade de ligação com o CD4 e um correceptor. Partículas de HIV estão presentes no sangue, no sêmen e em outros líquidos orgânicos. A transmissão se dá por contato sexual ou por injeção com agulhas.

A Figura 10-11 apresenta um resumo dos eventos celulares associados à infecção pelo HIV. O **Quadro 10-F** resume as etapas do ciclo reprodutivo do HIV. Um evento relevante da infecção pelo HIV é a destruição dos linfócitos T auxiliares $CD4^+$ responsáveis pela iniciação das respostas imunológicas que levam à eliminação da infecção pelo HIV. Os **linfócitos T citolíticos** (que se ligam a células infectadas pelo vírus) e **linfócitos B** (que originam plasmócitos produtores de anticorpos) representam uma resposta adaptativa à infecção pelo HIV. Anticorpos contra o HIV são detectados 6 a 9 semanas após a infecção.

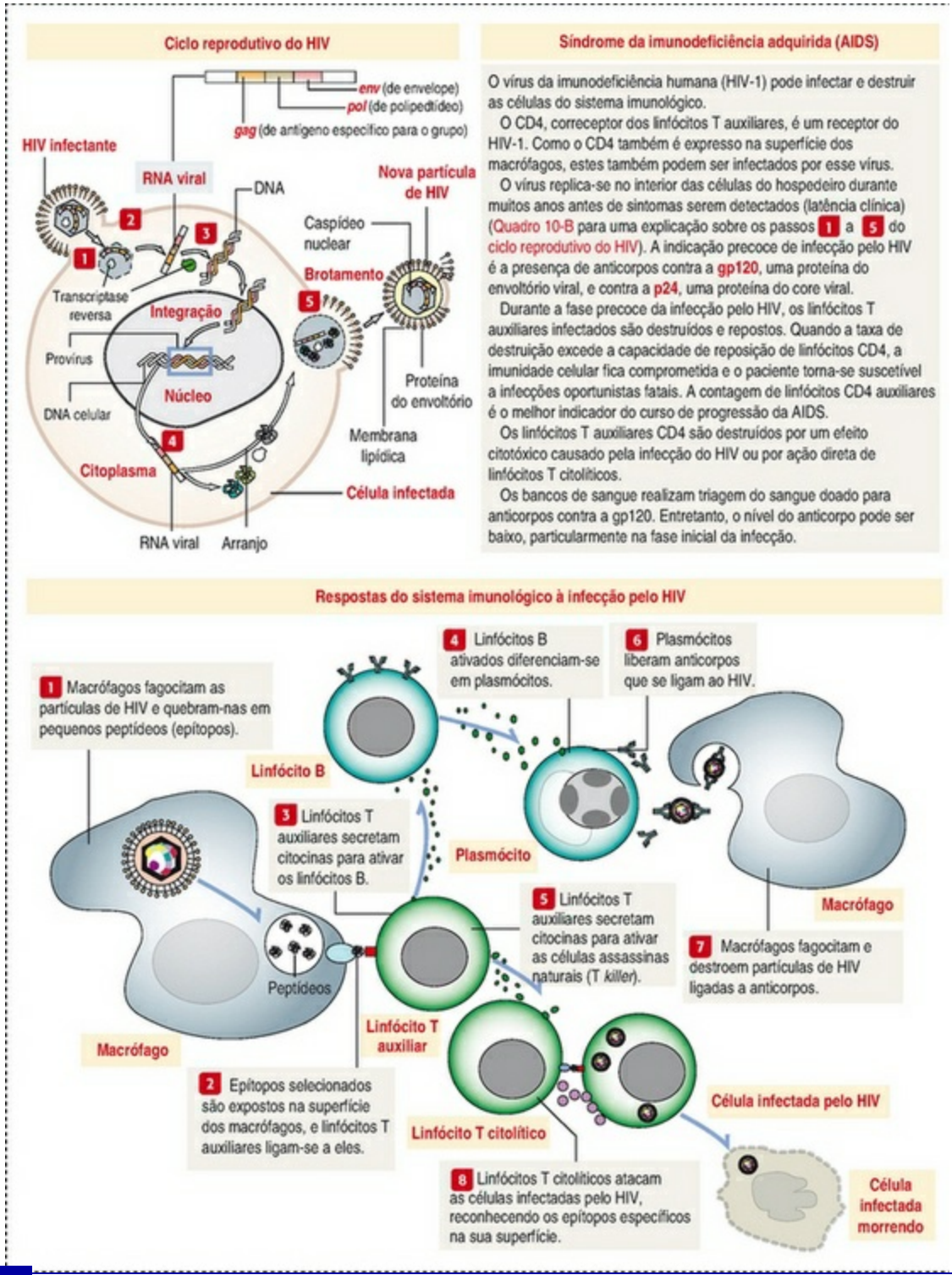


Figura 10-11 Sistema imune e infecção pelo HIV

Quadro 10-F Ciclo reprodutivo do HIV

1. O ciclo de vida de um retrovírus começa quando o vírus se liga e entra em uma célula e introduz seu material genético (RNA) e proteínas no citoplasma.
2. O genoma de um retrovírus típico inclui três regiões codificadoras: **gag, pol** e **env**, especificando, retrospectivamente, proteínas do core viral, a enzima **transcriptase reversa** e elementos constitutivos do envoltório viral.
3. No citoplasma, a transcriptase reversa converte o RNA viral em DNA, que é, então, inserido no DNA celular. Este

processo é, chamado, **integração**.

4. O DNA pró-viral direciona a síntese de proteínas e RNA virais.

5. As proteínas envolvem o RNA, formando partículas virais que brotam das células.

Significado clínico: alergia

Alergia refere-se às respostas imunológicas caracterizadas pela participação de uma **IgE** ligada a um receptor especial, designado **FcεRI**. Quando um antígeno, ou **alérgeno,** se liga a duas moléculas de IgE adjacentes, ocorre agregação das moléculas de IgE e dos receptores FcεRI associados. Esse evento resulta em uma cascata de sinalização que leva à liberação de mediadores e citocinas (Fig. 10-12).

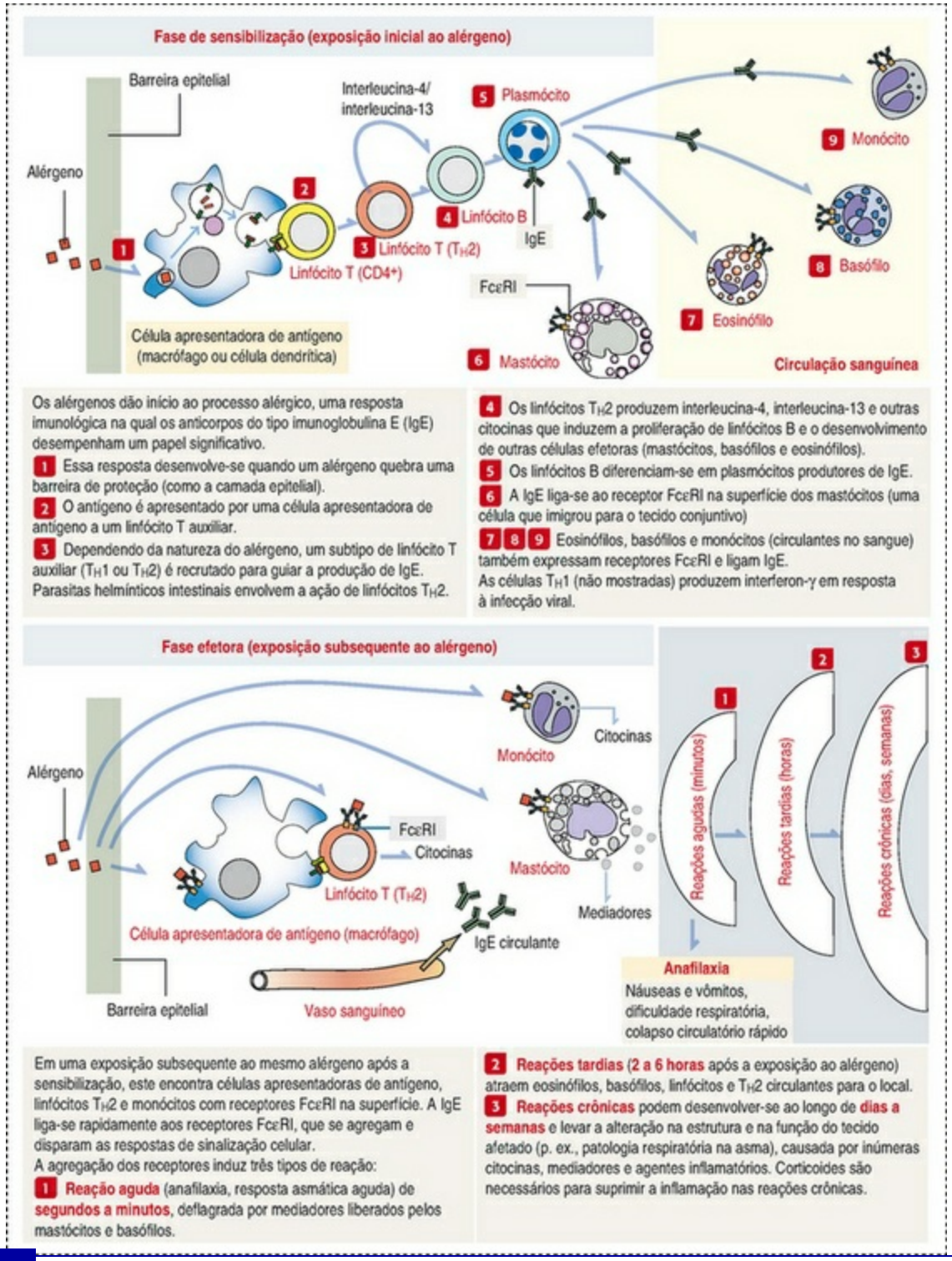


Figura 10-12 Alergia

Observe que dois subtipos de linfócitos T auxiliares, T_H1 e T_H2, levam a respostas distintas quando ativados por antígenos específicos.

Sistema complemento

A principal função do sistema complemento é permitir a **destruição direta de patógenos ou células-alvo por células fagocíticas** (macrófagos e neutrófilos) por meio de um mecanismo conhecido como **opsonização** (do grego *opsonein*, comprar provisões) **mediante a produção de complexos enzimáticos proteolíticos** (Fig. 10-

13).

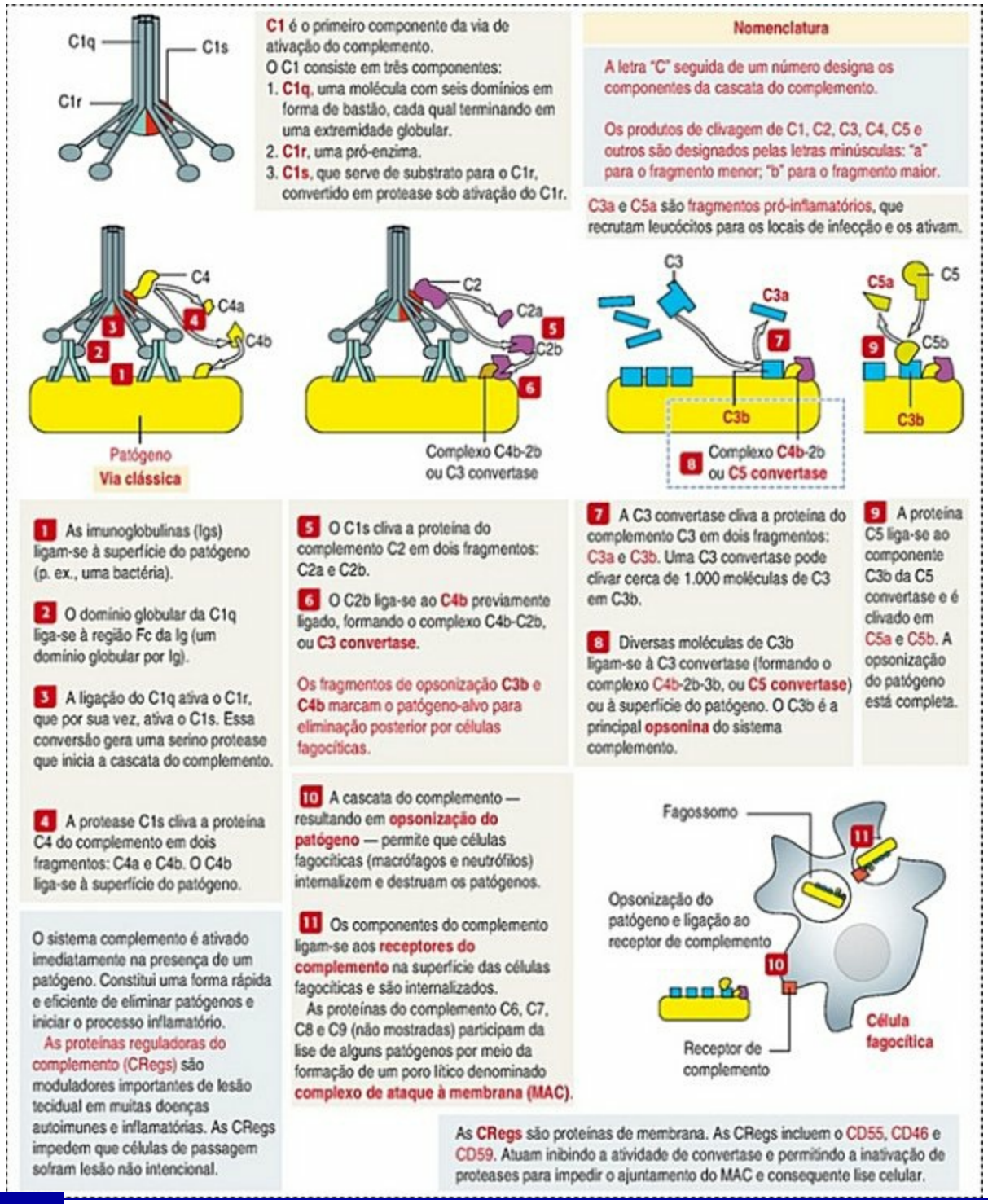


Figura 10-13 Sistema complemento

O complemento constitui um mecanismo rápido e eficiente de eliminação de patógenos para prevenir lesão tecidual ou infecção crônica. Os tecidos do hospedeiro possuem proteínas reguladoras ancoradas na superfície que podem inibir a ativação do complemento e prevenir lesão não intencional.

O sistema complemento é composto por cerca de 20 proteínas plasmáticas, sintetizadas principalmente no fígado, que "complementam", ou potencializam, uma resposta tecidual a patógenos. Vários componentes deste sistema são **pró-enzimas**

convertidas em enzimas ativas.

A **ativação da cascata do complemento** pode ser iniciada por (1) anticorpos ligados ao patógeno (**via clássica**), (2) ligação de lectina ligadora de manose a um resíduo de carboidrato da bactéria (**via da lectina**) e (3) ativação espontânea de C3, uma pró-enzima da sequência do complemento (**via alternativa**).

A molécula crucial da cascata do complemento é o **C1**, um hexâmero chamado **C1q** com afinidade pela **região Fc** das imunoglobulinas. O C1q também está associado a duas moléculas, **C1r** e **C1s**.

Quando os domínios globulares do C1q se ligam às regiões Fc das imunoglobulinas já ligadas à superfície de um patógeno, o C1r é ativado e converte o C1s em uma serino protease. **A ativação do C1s marca o início da cascata de ativação do complemento**.

O segundo passo é a clivagem da proteína do complemento C4 pelo C1s. São produzidos dois fragmentos: (1) o fragmento pequeno C4a, que é descartado, e (2) o fragmento grande C4b, que se liga à superfície do patógeno.

O terceiro passo ocorre quando a proteína do complemento **C2** é clivada pelo C1s em C2a (descartado) e C2b. O C2b liga-se ao C4b previamente ligado, formando o **complexo C4b-2b**, também chamado de **C3 convertase**, na superfície do patógeno.

O quarto passo ocorre quando a proteína **C3** é clivada pela C3 convertase em C3a (descartado) e C3b. O C3b liga-se à C3 convertase. O **complexo C4b-2b-3b**, agora denominado **C5 convertase**, cliva a proteína do complemento C5 em C5a (descartada) e C5b. O C5b liga-se à C5 convertase.

O último passo consiste na ligação do patógeno opsonizado aos receptores do complemento na superfície da célula fagocítica. Proteínas do complemento adicionais incluem C6, C7, C8 e C9. O C9 liga-se ao complexo proteico e forma o **complexo de ataque à membrana** (**MAC**), um poro citolítico que inicia diretamente o processo de destruição celular.

O sistema complemento possui características específicas importantes a serem lembradas:

1. Os fragmentos do complemento C3a e C5a, produzidos pela cascata enzimática, têm atividade **pró-inflamatória**.
2. Os fragmentos do complemento C3a e C5a recrutam leucócitos para o local da infecção, os quais se tornam ativados e ativam outras células.
3. Outros fragmentos (C3b e C4b) marcam alvos para a destruição por células fagocíticas.
4. A destruição de um patógeno é mediada pela organização do **MAC**, um **poro citolítico transmembranar**.
5. Os **reguladores do complemento** (**CRegs**; p. ex., **CD55**, **CD46** e **CD59**) regulam a

produção de fragmentos do complemento, aceleram a eliminação dos fragmentos já produzidos e bloqueiam a ação citolítica final do MAC, impedindo sua reunião. **Os CRegs são proteínas ancoradas na superfície celular que protegem as células do hospedeiro de uma lesão não intencional pela cascata do complemento ativado. O CD59 bloqueia a ação destrutiva do MAC ao impedir que o C9 se ligue ao C8.** O **CD59** também modula a atividade de linfócitos T.

6. A **hemoglobinúria paroxística noturna** (**HPN**) cursa com episódios de hemólise representados por urina escura e anemia, dor de estômago, dor nas costas e formação de coágulos. As **hemácias não possuem CD59** e são suscetíveis à destruição pelo sistema complemento. Estratégias terapêuticas para prevenir ou interromper a cascata do complemento estão sendo desenvolvidas para tratar pacientes com HPN.

ÓRGÃOS LINFOIDES

LINFONODOS

A função dos linfonodos é filtrar a linfa, manter e produzir linfócitos B e abrigar linfócitos T. Os linfonodos detectam e reagem a antígenos oriundos da circulação sanguínea.

Estrutura do linfonodo

Um linfonodo é envolto por uma cápsula, e o parênquima divide-se em **córtex** e **medula** (Fig. 10-14). A **cápsula** é constituída por tecido conjuntivo irregular denso cercado de tecido adiposo. Na superfície convexa do linfonodo, a cápsula é atravessada por numerosos **vasos linfáticos aferentes**. Os vasos linfáticos aferentes têm **válvulas** para impedir o refluxo da linfa que entra no linfonodo.

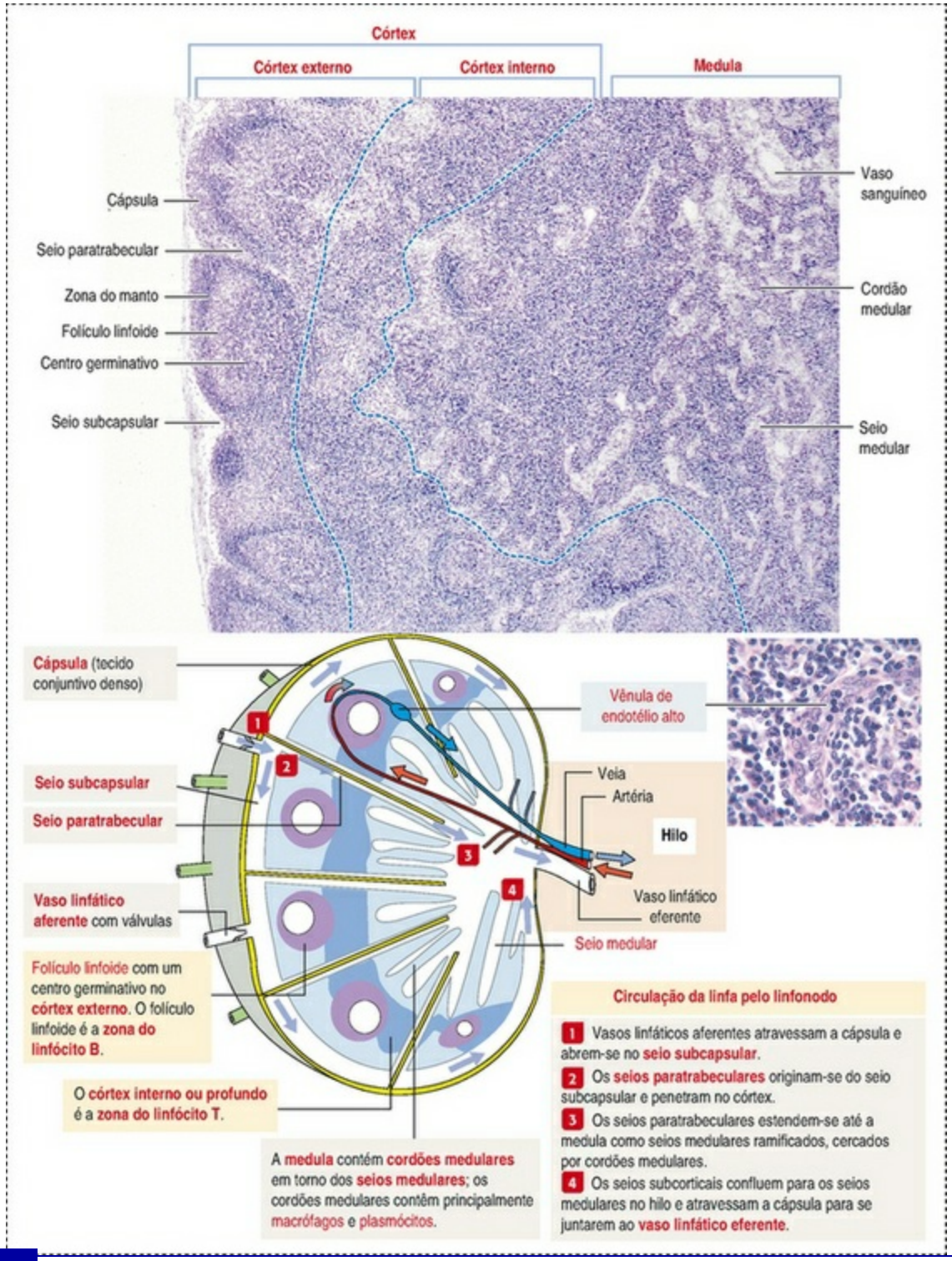


Figura 10-14 Linfonodo

O **córtex** possui duas regiões: o **córtex externo** e o **córtex interno ou profundo**. O córtex externo contém **folículos linfoides ricos em linfócitos B**. O córtex interno abriga os **linfócitos T CD4⁺ auxiliares** e **vênulas** revestidas de **células de endotélio alto**. O córtex interno é uma região em que principalmente linfócitos T CD4⁺ auxiliares interagem com linfócitos B para induzir sua proliferação e diferenciação quando expostos a um antígeno específico proveniente da linfa.

Um **folículo linfoide** (Fig. 10-15) é composto da **zona do manto** (voltada para o córtex) e de um **centro germinativo** contendo principalmente linfócitos B em

proliferação, ou **linfoblastos**, **células dendríticas foliculares** residentes (**FDCs**), **células dendríticas** migratórias (Quadro 10-F), **macrófagos** e **células reticulares** de sustentação, que produzem **fibras reticulares** (colágeno do tipo III). Um **folículo linfoide primário** não possui a zona do manto e o centro germinativo. Um **folículo linfoide secundário** tem a zona do manto e o folículo germinativo. A zona do manto e o centro germinativo **desenvolvem-se em resposta à estimulação antigênica**.

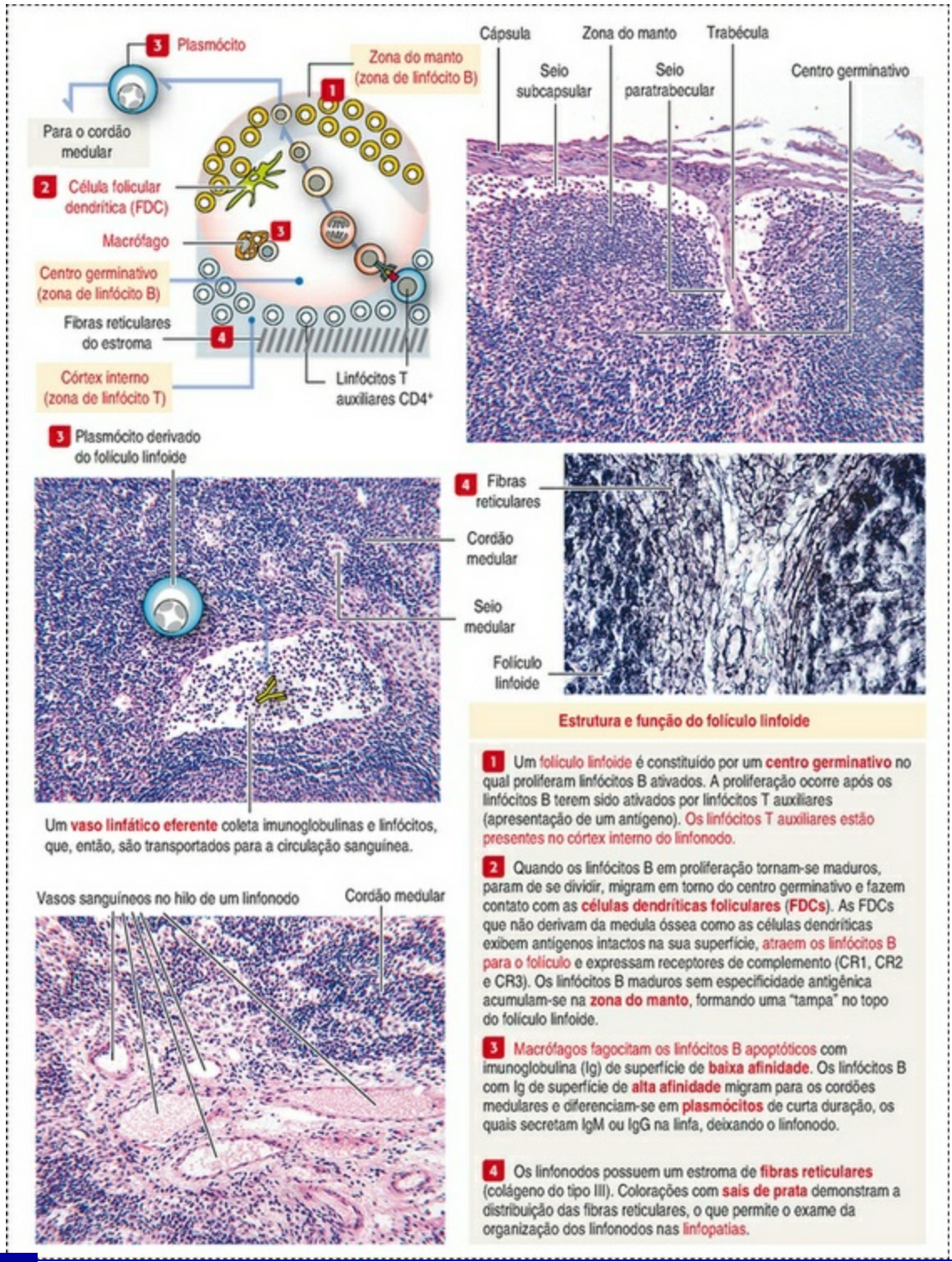


Figura 10-15 Folículo linfoide

As **FDCs** são células ramificadas (daí a denominação **dendríticas**) que formam uma

rede dentro do folículo linfoide. Contrapondo-se às células dendríticas migratórias, que derivam da medula óssea e interagem com os linfócitos T, as FDCs residentes não se originam de precursores na medula óssea. As FDCs são observadas na extremidade dos centros germinativos e interagem com linfócitos B maduros. As FDCs apreendem antígenos na sua superfície para reconhecimento por linfócitos B. **A interação de linfócitos B maduros com as FDCs impede que o linfócito B sofra apoptose. Apenas os linfócitos B com imunoglobulina de superfície de baixa afinidade são induzidos à apoptose**. Os **macrófagos** no folículo linfoide fagocitam os linfócitos B apoptóticos.

Os **seios linfáticos** são espaços revestidos por células endoteliais. Situam-se abaixo da cápsula (**seio subcapsular**) e ao longo de trabéculas de tecido conjuntivo derivado da cápsula que entram no córtex (**seio paratrabecular**). Macrófagos altamente fagocíticos distribuem-se ao longo dos seios subcapsulares e paratrabeculares para remover matéria particulada presente na linfa que os percorre. A linfa que entra no seio paratrabecular através do seio subcapsular percorre os seios medulares e sai por um vaso linfático eferente. A linfa no seio subcapsular pode não passar pelos seios paratrabeculares e medulares e sair pelo vaso linfático eferente.

As **veias de endotélio alto** (**HEVs**) (Fig. 10-14), localizadas no córtex interno, são os locais de entrada da maioria dos linfócitos B e T no linfonodo (pelo mecanismo de endereçamento [*homing*] dos linfócitos).

A **medula** é circundada pelo córtex, exceto na região do **hilo** (Fig. 10-14). O hilo é uma superfície côncava do linfonodo por onde saem os **vasos linfáticos eferentes**, e uma **veia** única sai e uma **artéria** única entra no linfonodo.

A medula contém dois componentes principais:

1. **Sinusoides medulares**, espaços delimitados por células endoteliais rodeadas por células reticulares e macrófagos.
2. **Cordões medulares** com linfócitos B, macrófagos e **plasmócitos**. Linfócitos B ativados migram do córtex como plasmócitos e entram nos seios medulares. Essa é uma localização estratégica, uma vez que os plasmócitos podem secretar imunoglobulinas diretamente no lúmen dos seios medulares sem sair do linfonodo.

Significado clínico: linfadenite e linfomas

Os linfonodos constituem um sítio de defesa contra micro-organismos oriundos da linfa (bactérias, vírus e parasitas) que entram no linfonodo por vasos linfáticos aferentes. Esse mecanismo de defesa depende da estreita interação de linfócitos B nos folículos com as células T $CD4^+$ no córtex interno.

No Capítulo 12, Sistema Cardiovascular, discutimos que o líquido intersticial, o qual representa o filtrado do plasma, é transportado em sacos de fundo cego correspondendo

aos linfáticos capilares. Esse líquido intersticial — que entra nos capilares linfáticos como **linfa** — flui para os vasos linfáticos coletores, os quais se tornam aferentes de linfonodos regionais (**Quadro 10-G**). Os linfonodos conectam-se em série pelos vasos linfáticos de tal modo que **o vaso linfático eferente de um linfonodo torna-se o vaso linfático aferente de um linfonodo mais abaixo na cadeia**.

Quadro 10-G Fluxo linfático e migração de células dendríticas

- Os vasos **linfáticos aferentes terminais** que transportam a linfa para os linfonodos derivam dos **vasos linfáticos coletores**.
- **Os vasos linfáticos aferentes terminais penetram no tecido conjuntivo do córtex de um linfonodo e o esvaziam de seu conteúdo no seio subcapsular.**
- O fluxo da linfa para os linfonodos é regulado por células musculares lisas presentes na parede dos vasos linfáticos coletores (atividade bombeadora intrínseca) e por movimentos no tecido em torno (atividade passiva extrínseca).
- Os vasos linfáticos coletores possuem **válvulas** que permitem um **fluxo unidirecional da linfa e de células** (p. ex., células dendríticas e leucócitos) de linfonodo para linfonodo. As válvulas impedem o fluxo retrógrado de linfa processada para o linfonodo precedente.
- As células dendríticas são altamente móveis e distribuem-se como sentinelas na periferia para monitorar a presença de antígenos estranhos. Deslocam-se para órgãos linfoides secundários, linfonodos em especial, para interagir com os linfócitos T de memória presentes no córtex profundo. Um exemplo é a célula de Langerhans, presente na epiderme.

Antígenos solúveis e particulados drenados junto ao líquido intersticial, bem como as células dendríticas que carreiam antígenos na pele (células de Langerhans; veja o Cap. 11, Sistema Tegumentar), entram nos vasos linfáticos e são transportados para os linfonodos. As células dendríticas carreadoras de antígenos entram no córtex rico em linfócitos T auxiliares $CD4^+$. Antígenos solúveis e particulados são detectados na linfa por macrófagos residentes e células dendríticas estrategicamente localizados ao longo dos seios subcapsulares e paratrabeculares.

Quando a reação imunológica é aguda em resposta a bactérias drenadas localmente pela linfa (p. ex., infecções dentárias ou das tonsilas), os linfonodos locais aumentam de tamanho e tornam-se dolorosos em decorrência da distensão da cápsula por causa de proliferação celular e edema. Essa condição é conhecida como **linfadenite aguda**.

Os **linfomas** são tumores linfoides em forma de massas teciduais. A expressão **leucemia linfocítica** é usada para os tumores linfoides que acometem a medula óssea. A maioria dos linfomas (80%) tem origem no linfócito B; o restante tem origem no linfócito T. Os linfomas incluem o **linfoma de Hodgkin** (Fig. 10-16) e os **linfomas não Hodgkin**. Caracterizam-se clinicamente por um aumento indolor, localizado ou generalizado, dos linfonodos (doença nodal). A **célula de Hodgkin-Reed-Sternberg**, encontrada no linfoma de Hodgkin clássico, é uma célula tumoral grande multinucleada

ou multilobulada originada do linfócito B, rodeada por linfócitos T, eosinófilos, plasmócitos e macrófagos (celularidade mista). Outro grupo compreendido na categoria dos linfomas inclui os **tumores plasmacíticos**, compostos por plasmócitos, os linfócitos B com diferenciação terminal. Os tumores plasmacíticos (**mieloma múltiplo**) originam-se da medula óssea e causam destruição óssea com dor consequente de fraturas.

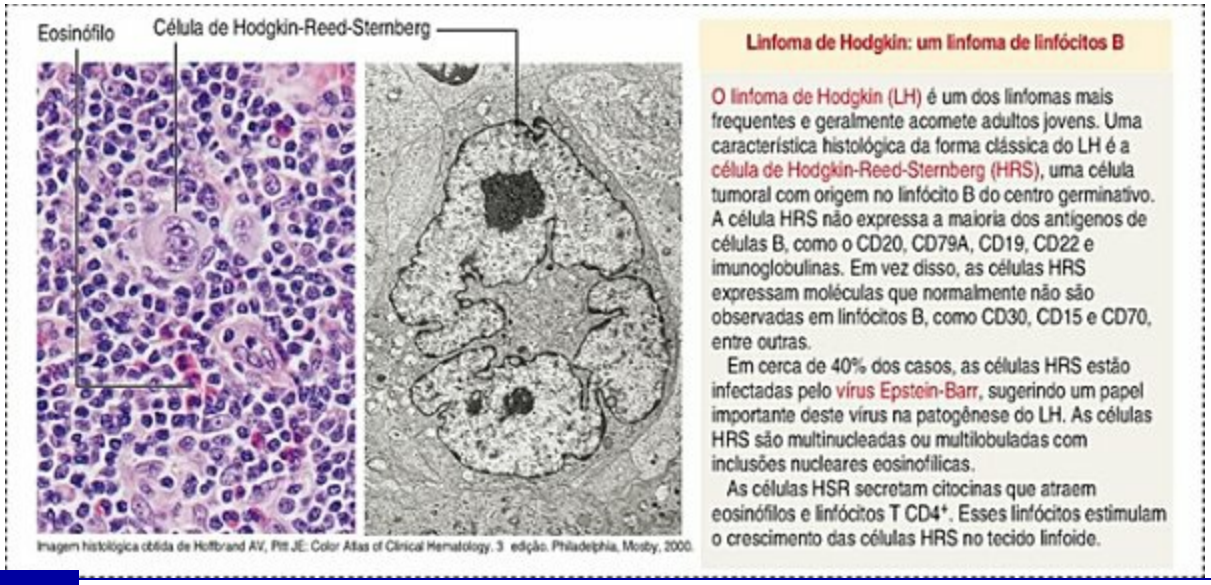


Figura 10-16 Linfoma de Hodgkin

TIMO

Desenvolvimento do timo

Uma breve revisão do desenvolvimento do timo facilita a compreensão da estrutura e da função deste órgão linfoide. O **mesênquima** do arco faríngeo dá origem à cápsula, às trabéculas e aos vasos do timo (Fig. 10-17). O **rudimento epitelial tímico** atrai **precursores de timócitos derivados da medula óssea**, **células dendríticas** e **macrófagos** necessários para a função normal do timo.

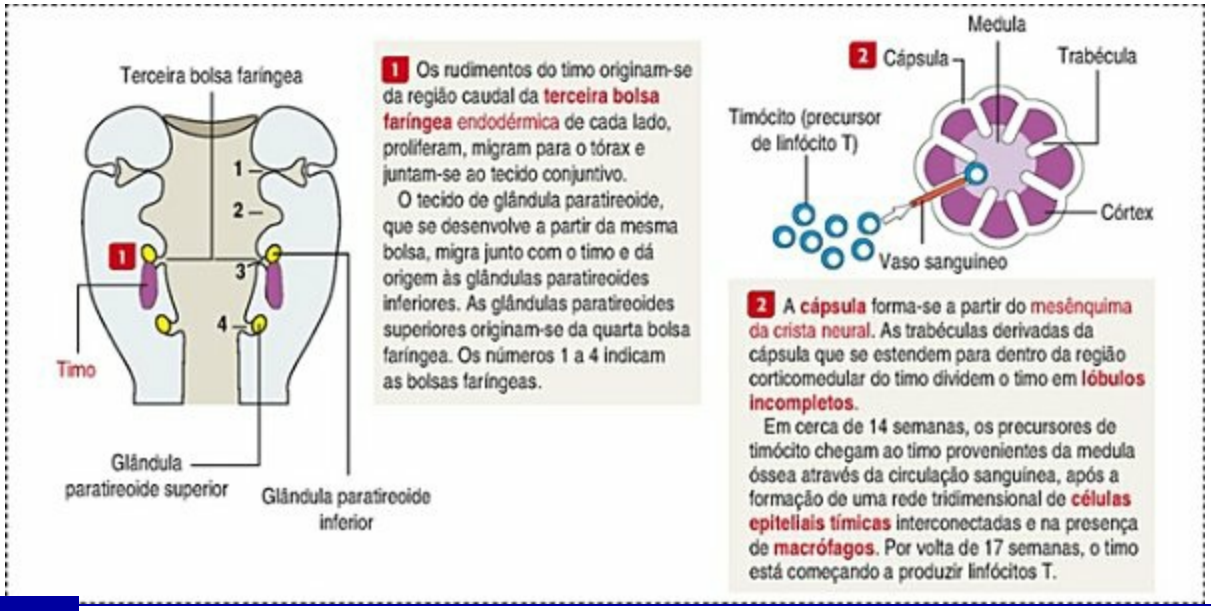


Figura 10-17 Desenvolvimento do timo

Durante a **vida fetal**, o timo contém linfócitos originários do fígado. Os linfócitos T progenitores formados na medula óssea durante a hematopoese entram no timo como **timócitos imaturos** e terminam sua maturação para se tornarem linfócitos T imunocompetentes (predominantemente **CD4**$^+$ ou **CD8**$^+$), que são, então, levados pelo sangue até os linfonodos, o baço e outros tecidos linfáticos (Fig. 10-18).



Figura 10-18 Genes *Foxn1* e *Aire*: dois agentes cruciais no desenvolvimento do timo

No ser humano, o timo está completamente formado antes do nascimento. A produção de linfócitos T é significativa antes da puberdade. Após a puberdade, o timo começa a involuir e a produção de linfócitos T no adulto diminui. A progênie de linfócitos T se estabelece, e a imunidade se mantém sem a necessidade de produzir novos linfócitos T.

Uma diferença significativa do linfonodo e do baço é que **o estroma do timo é composto de células epiteliais tímicas** organizadas em uma rede dispersa que permite um contato íntimo entre os **timócitos** em desenvolvimento, os precursores de linfócitos T provenientes da medula óssea. Em contraste com o timo, o estroma dos linfonodos e do baço contém células reticulares e fibras reticulares em vez de células epiteliais.

Há dois aspectos importantes durante o desenvolvimento do timo com relevância para a tolerância aos autoantígenos e doenças autoimunes:

(1) Um único progenitor dá origem às células epiteliais tímicas corticais e medulares (Fig. 10-18). O fator de transcrição **Foxn1** (de *forkhead box N1*) **regula a diferenciação das células tímicas corticais e medulares**, que começa antes da chegada dos timócitos precursores da medula óssea. A diferenciação inclui a expressão de citoqueratinas e o estabelecimento de ligações desmossômicas intercelulares. Contrapondo-se ao epitélio estratificado pavimentoso da epiderme, as células epiteliais tímicas formam uma rede aberta que permite um contato íntimo com os timócitos. Uma mutação do gene *Foxn1* produz **camundongos *nude*** e **atímicos**. De forma análoga às células epiteliais tímicas, o gene *Foxn1* regula a diferenciação dos queratinócitos epidérmicos (Cap. 11, Sistema Tegumentar).

(2) O fator de transcrição **aire** (de *autoimmune regulator*) permite a expressão pelas células epiteliais tímicas **medulares** de proteínas próprias com especificidade tecidual. A expressão dessas proteínas permite a **eliminação de linfócitos T que reconhecem antígenos teciduais específicos** (linfócitos T autorreativos). A doença autossômica dominante humana chamada **distrofia ectodérmica autoimune poliendocrinopatia-candidíase** (**APECED**) está associada a uma mutação no gene *aire* (Fig. 10-18 e **Quadro 10-H**).

Quadro 10-H O gene *aire* e autoimunidade

- A doença autossômica dominante **(distrofia ectodérmica autoimune poliendocrinopatia-candidíase [APECED]**; também conhecida como **síndrome poliendócrina autoimune tipo 1, APS-1)** é caracterizada pela destruição autoimune dos órgãos endócrinos, pela incapacidade de eliminar uma infecção fúngica por *Candida* e pelo desenvolvimento de tecido ectodérmico distrófico.
- A produção de anticorpos com especificidade tecidual e de uma reação inflamatória confinada a estruturas específicas em vários órgãos (p. ex., retina, ovário, testículos, estômago e pâncreas) está associada a uma das diversas mutações no gene *aire*.
- O **fator de transcrição** *aire* permite a expressão de inúmeros antígenos com especificidade tecidual (p. ex., tireoglobulina, insulina, antígeno S da retina, glicoproteína da zona pelúcida no ovário, proteína proteolipídica no sistema nervoso central) por **células epiteliais tímicas medulares**. Essas proteínas próprias permitem a eliminação de linfócitos T autorreativos da medula do timo.
- Em indivíduos com deficiência do gene *aire*, as proteínas próprias não são expressas e linfócitos T autorreativos são

exportados para a periferia. **O mecanismo de autotolerância não está operante porque os linfócitos T autorreativos não são eliminados por deleção clonal.**

As **células epiteliais tímicas corticais** estão envolvidas na **seleção clonal** dos linfócitos T. As **células epiteliais medulares** estão envolvidas na **deleção clonal** de linfócitos T potencialmente autorreativos.

Significado clínico: síndrome de DiGeorge

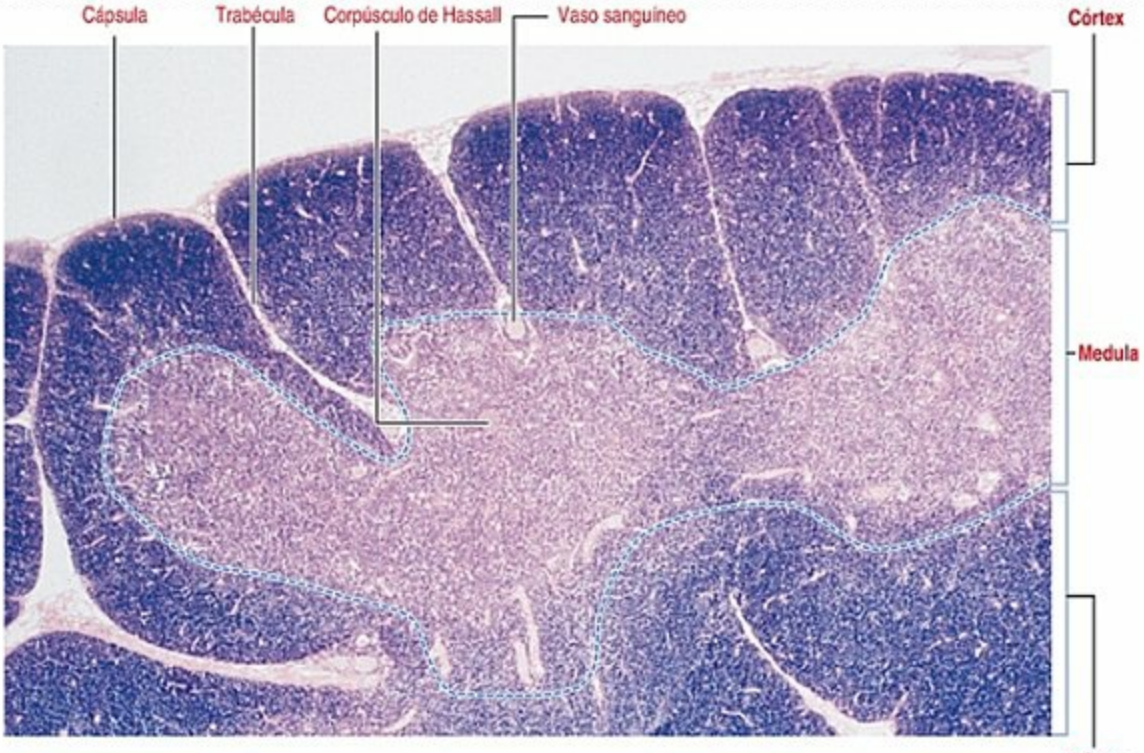
A **síndrome de DiGeorge** é uma **doença de imunodeficiência hereditária** na qual as células epiteliais tímicas não conseguem desenvolver-se e o timo e as glândulas paratireoides são rudimentares ou ausentes. A causa é uma deleção de genes do cromossomo 22. Os pacientes apresentam anomalias cardíacas congênitas, hipoparatireoidismo, fenda palatina, problemas de comportamento e psiquiátricos e aumento na suscetibilidade a infecções.

Quando as células epiteliais tímicas não conseguem organizar o timo, os precursores de linfócitos T originários da medula não conseguem diferenciar-se. As células epiteliais tímicas expressam moléculas de MHC de classe I e de classe II na sua superfície, e essas moléculas são necessárias para a deleção clonal de linfócitos T. Sua ausência na síndrome de DiGeorge afeta a produção de linfócitos T funcionais. O desenvolvimento dos linfócitos B não é afetado na síndrome de DiGeorge.

O **camundongo *nude*** (**atímico**) — uma cepa de camundongos que não expressam o **fator de transcrição Foxn1** necessário para a diferenciação das células epiteliais tímicas e de células epidérmicas envolvidas no desenvolvimento normal do timo e dos **folículos pilosos** — é o equivalente da síndrome de DiGeorge. Esta síndrome e o camundongo *nude* demonstram o papel do timo na imunidade celular.

Estrutura do timo

O timo é constituído por **dois lobos** subdivididos em **lóbulos incompletos**, cada qual separado em um **córtex externo** e uma **medula central** (Fig. 10-19). Uma **cápsula** de tecido conjuntivo com pequenas arteríolas circunda os lóbulos. A cápsula projeta **septos,** ou **trabéculas**, para o interior do órgão. Vasos sanguíneos (**arteríolas** e **vênulas trabeculares**) no interior das trabéculas ganham acesso ao estroma epitelial tímico (Fig. 10-20).



Organização histológica do timo

O timo é composto de vários lóbulos incompletos. Cada lóbulo contém uma **região cortical externa** independente, mas a região **medular central é compartilhada por lóbulos adjacentes**. As **trabéculas**, extensões da cápsula para dentro da **região corticomedular**, formam os limites de cada lóbulo.

O **córtex** é constituído por células estromais e linfócitos T em desenvolvimento (timócitos), macrófagos e células epiteliais tímicas corticais. Moléculas de **MHC de classes I e II** estão presentes na superfície das células epiteliais corticais.

A coloração nuclear azul-escura característica do córtex nas preparações histológicas reflete a predominância da população de linfócitos T em comparação com a medula menos basofílica, a qual contém um número menor de timócitos.

Os **corpúsculos de Hassall** são um componente característico da **medula**. Os corpúsculos de Hassall não são observados no córtex.

Figura 10-19 Timo

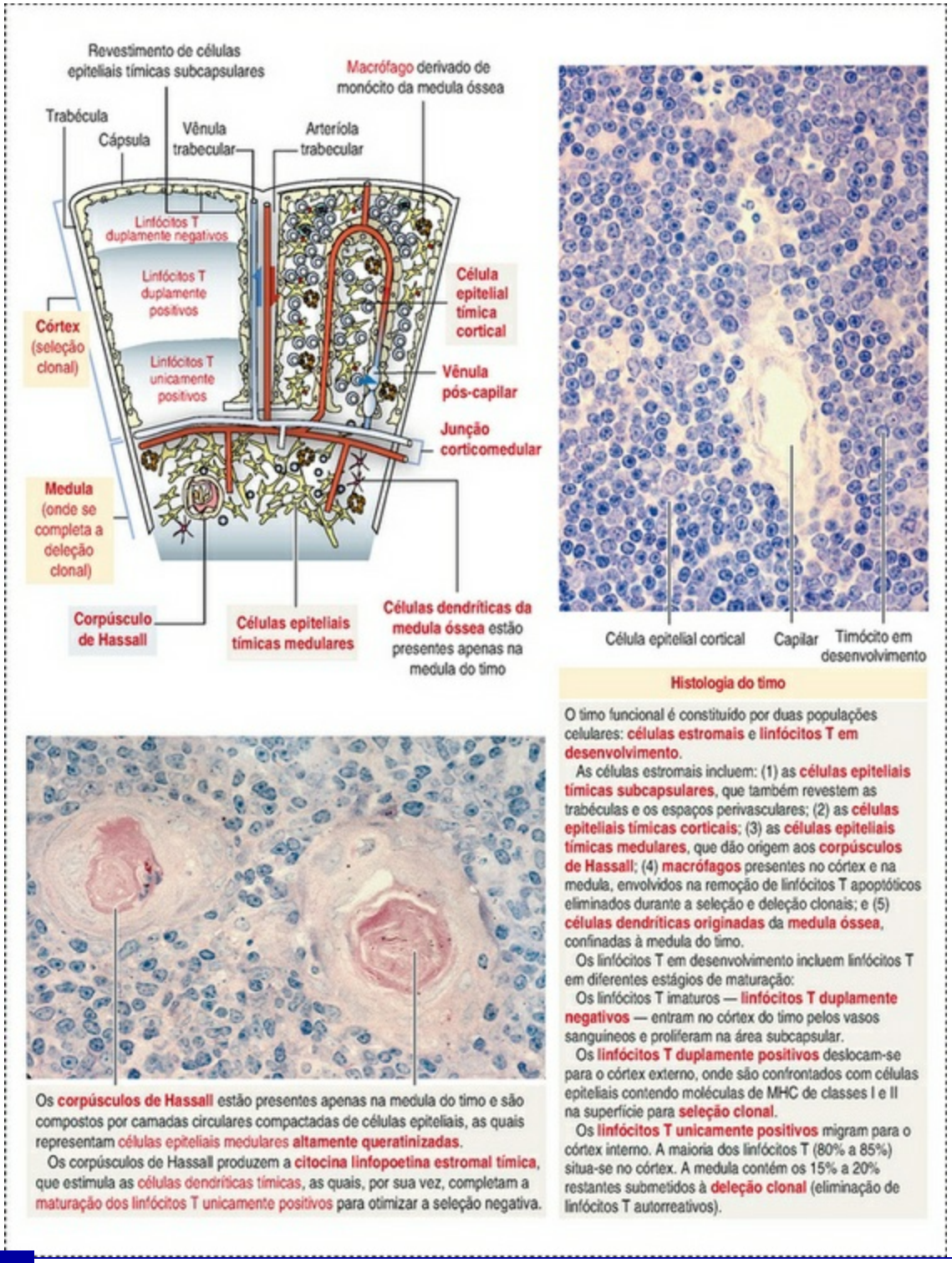


Figura 10-20 Timo

O **córtex** contém **células epiteliais tímicas** que formam uma rede tridimensional sustentada por fibras de colágeno. As células epiteliais tímicas, ligadas entre si por meio de **desmossomos**, circundam os capilares. Uma **lâmina basal dupla** ocupa o espaço entre as células epiteliais e os capilares. Uma lâmina basal é produzida pelas células epiteliais tímicas corticais. A outra lâmina basal tem origem na célula endotelial. Macrófagos também podem estar presentes na proximidade (Fig. 10-21).

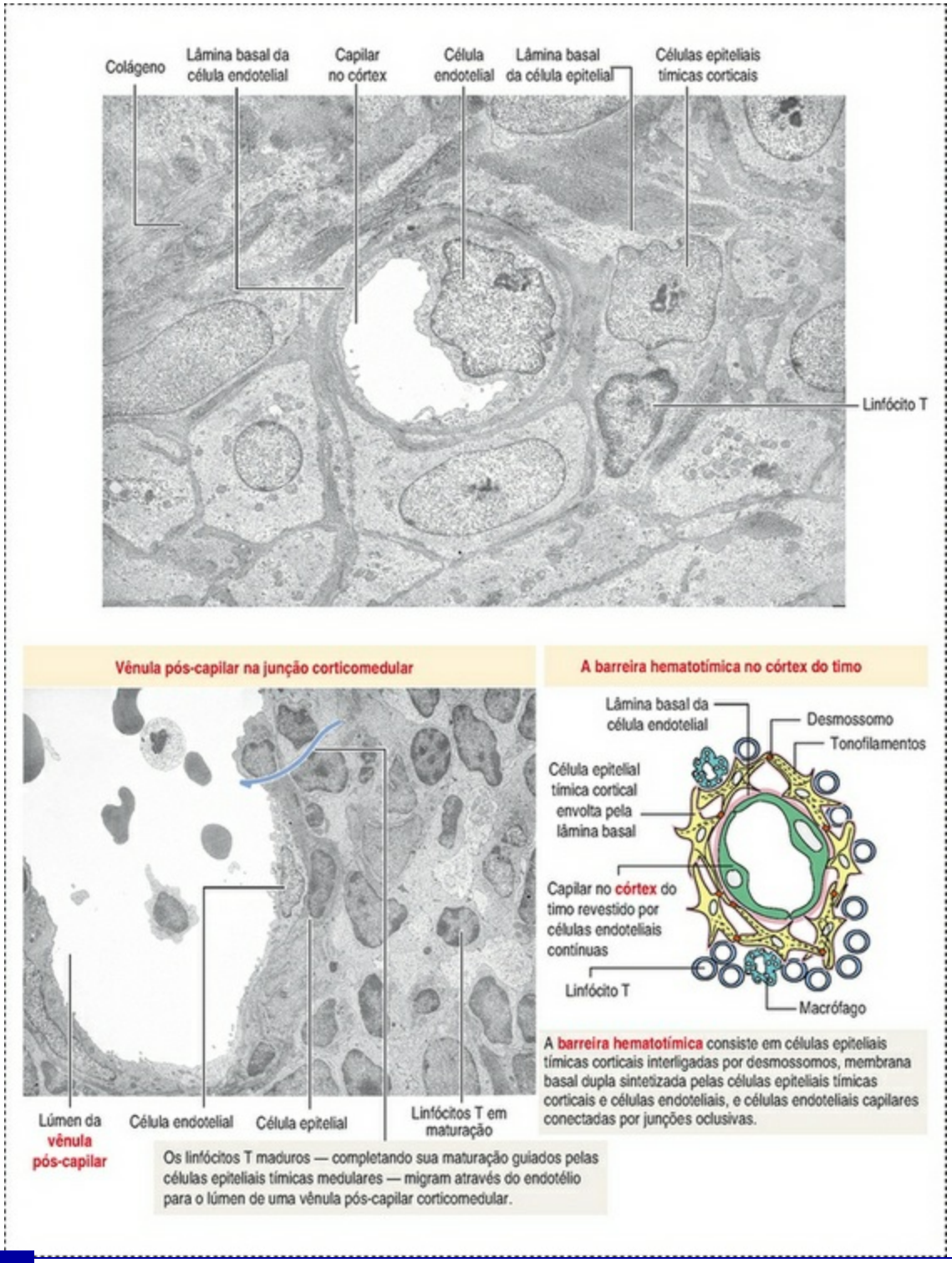


Figura 10-21 Barreira hematotímica

As células epiteliais tímicas corticais, lâminas basais e células endoteliais formam a **barreira funcional hematotímica**. (Fig. 10-21). Macrófagos adjacentes aos capilares asseguram que antígenos que escaparem dos vasos sanguíneos para dentro do timo não reajam aos linfócitos T em desenvolvimento no córtex, impedindo, assim, o risco de ocorrer uma reação de autoimunidade.

A maior parte do desenvolvimento dos linfócitos T ocorre no córtex. Na área externa do córtex adjacente à cápsula, timócitos duplamente negativos proliferam e iniciam o processo de rearranjo gênico que leva à expressão do pré-TCR, junto com os correceptores CD4 e CD8 (Figs. 10-7 e 10-20).

Na região mais profunda do córtex, linfócitos T em maturação são duplamente positivos ($CD4^+$ e $CD8^+$) e tornam-se receptivos aos complexos peptídeo-MHC. O processo de **seleção positiva** de linfócitos T começa agora na presença de células epiteliais tímicas que expressam moléculas MHC de classe I e de classe II na sua superfície. As moléculas de MHC de classe II são necessárias para o desenvolvimento dos linfócitos T $CD4^+$; as moléculas de MHC de classe I são necessárias para o desenvolvimento dos linfócitos T $CD8^+$.

Os linfócitos T que reconhecem as moléculas de MHC próprias, mas não autoantígenos, podem prosseguir sua maturação por seleção clonal. Os linfócitos T incapazes de reconhecer moléculas de MHC não são selecionados e são eliminados por **morte celular programada**, ou **apoptose** (Cap. 3, Sinalização Celular).

Os linfócitos T que reconhecem tanto o MHC próprio como autoantígenos — produzidos por células epiteliais tímicas medulares sob a regulação do gene *aire* — são eliminados por **seleção negativa** (**deleção clonal**), tarefa desempenhada por células dendríticas e macrófagos.

Cerca de 95% dos linfócitos T em desenvolvimento morrem no interior do córtex do timo sem mesmo chegarem a maturar. Linfócitos T duplamente positivos sofrem apoptose em até três dias na ausência de um sinal de sobrevivência; sinais positivos permitem a progressão para células unicamente positivas. Em uma semana, células unicamente positivas serão eliminadas por apoptose, a menos que recebam um sinal positivo para sobreviverem e serem exportadas para a periferia.

A **medula** de um lóbulo é contínua com a medula do lóbulo adjacente. A medula apresenta poucos **linfócitos T** quase **maduros** (unicamente positivos) que migraram do córtex. A maturação dos linfócitos T completa-se na medula, e linfócitos T funcionais entram nas vênulas pós-capilares na junção corticomedular para sair do timo em direção aos órgãos linfoides periféricos (Fig. 10-20).

As **células epiteliais tímicas** povoam a medula, muitas das quais formando os **corpúsculos de Hassall**. Os corpúsculos de Hassall são locais em que as células epiteliais tímicas se acumulam e formam estruturas em camadas semelhantes às da cebola (Fig. 10-20). Os corpúsculos de Hassall produzem a **citocina linfopoetina estromal tímica**, que estimula as células dendríticas do timo a completarem a maturação dos linfócitos T unicamente positivos para otimizar a seleção negativa e assegurar a tolerância.

Observe que a **barreira hematotímica não está presente na medula** e que os **corpúsculos de Hassall são observados apenas na medula**.

BAÇO

O baço é o segundo maior órgão linfoide do corpo. **Não há córtex nem medula no baço.**

O baço possui dois componentes principais com funções distintas (Fig. 10-22): a **polpa branca** e a **polpa vermelha**.

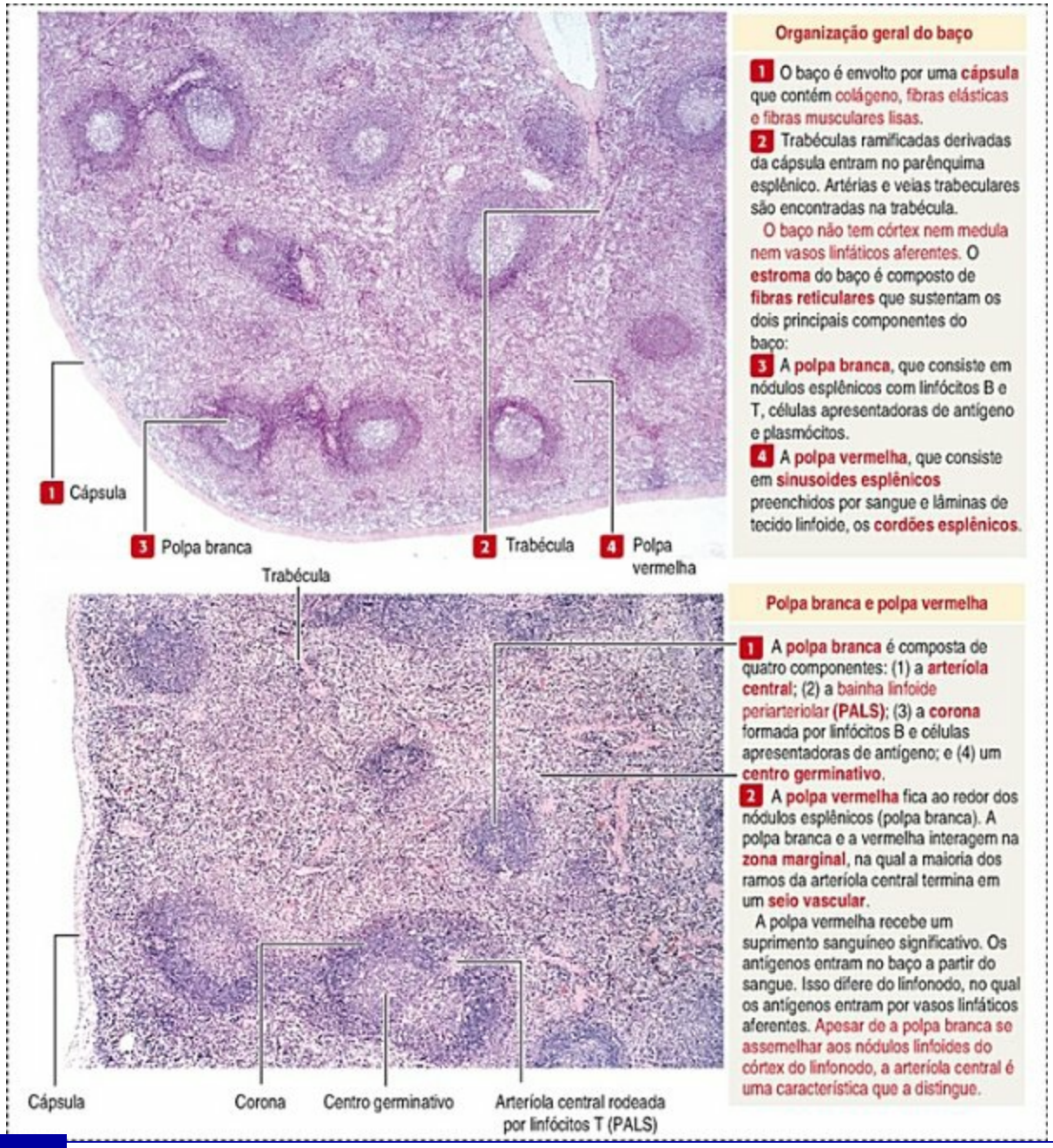


Figura 10-22 Baço

A **polpa branca é o componente imunológico do baço**. Os componentes celulares da polpa branca são semelhantes aos do linfonodo, exceto pelo fato de que os antígenos entram pelo baço provenientes do sangue, em vez de provirem da linfa.

A **polpa vermelha** é um **filtro que remove eritrócitos senescentes ou lesionados e micro-organismos circulantes no sangue**. Também é um **local de armazenamento de eritrócitos**. Bactérias podem ser reconhecidas por macrófagos da polpa vermelha e removidas diretamente se estiverem recobertas com proteínas do complemento (produzidas no fígado) e imunoglobulinas (produzidas na polpa branca). A remoção de bactérias ou vírus recobertos por complemento e imunoglobulinas pelos

macrófagos é muito rápida e previne infecções dos rins, das meninges e dos pulmões.

Vascularização do baço

O baço é recoberto por uma **cápsula** constituída por tecido conjuntivo denso irregular com fibras elásticas e fibras musculares lisas (varia conforme a espécie).

Trabéculas derivadas da cápsula carreiam vasos sanguíneos (**artérias e veias trabeculares**) e nervos de e para a polpa vermelha (Fig. 10-22). Um resumo breve da vascularização do baço, que é semelhante à de muitos órgãos com suprimento sanguíneo significativo, como os rins e os pulmões, fornece um substrato útil para compreender a função e a estrutura desse órgão.

A **artéria esplênica** entra no hilo, dando origem às **artérias trabeculares**, que se distribuem pela polpa esplênica ao longo das trabéculas de tecido conjuntivo. À medida que uma artéria sai da trabécula, torna-se revestida por uma bainha de linfócitos T, formando a **bainha linfoide periarteriolar** (**PALS**), e penetra em um nódulo linfático (a **polpa branca**). O vaso sanguíneo é denominado **artéria central** (também chamada **arteríola folicular**, em virtude do arranjo nodular ou folicular da polpa branca).

A **artéria central** deixa a polpa branca para se tornar uma **artéria penicilar**. As artérias penicilares terminam como **capilares com uma bainha de macrófagos ao redor**.

Os capilares terminais drenam diretamente para os **sinusoides esplênicos** (**circulação fechada**) ou terminam como vasos abertos dentro da **polpa vermelha** (**circulação aberta**). Os sinusoides esplênicos são drenados por veias da polpa para as veias trabeculares, e destas para as veias esplênicas.

Polpa branca

Este componente do baço consiste essencialmente em tecido nodular linfoide que **contém a artéria** ou **arteríola central**.

A polpa branca inclui (Fig. 10-19) (1) a **artéria** ou **arteríola central**, circundada por uma bainha de linfócitos T (PALS), e (2) **nódulos linfáticos** constituídos por linfócitos B. Células apresentadoras de antígenos e macrófagos também estão presentes na polpa branca.

Há uma **zona do seio marginal** entre a polpa vermelha e a polpa branca que recebe **arteríolas radiais** das artérias ou arteríolas centrais (Figs. 10-23 e 10-24). Esta zona do seio marginal drena para **pequenos sinusoides** localizados na porção externa da zona marginal. Na zona marginal, o sangue entra em contato com o parênquima esplênico, que contém macrófagos fagocíticos e células apresentadoras de antígenos. Os linfócitos T e B entram no baço e são segregados nas suas localizações esplênicas

específicas.

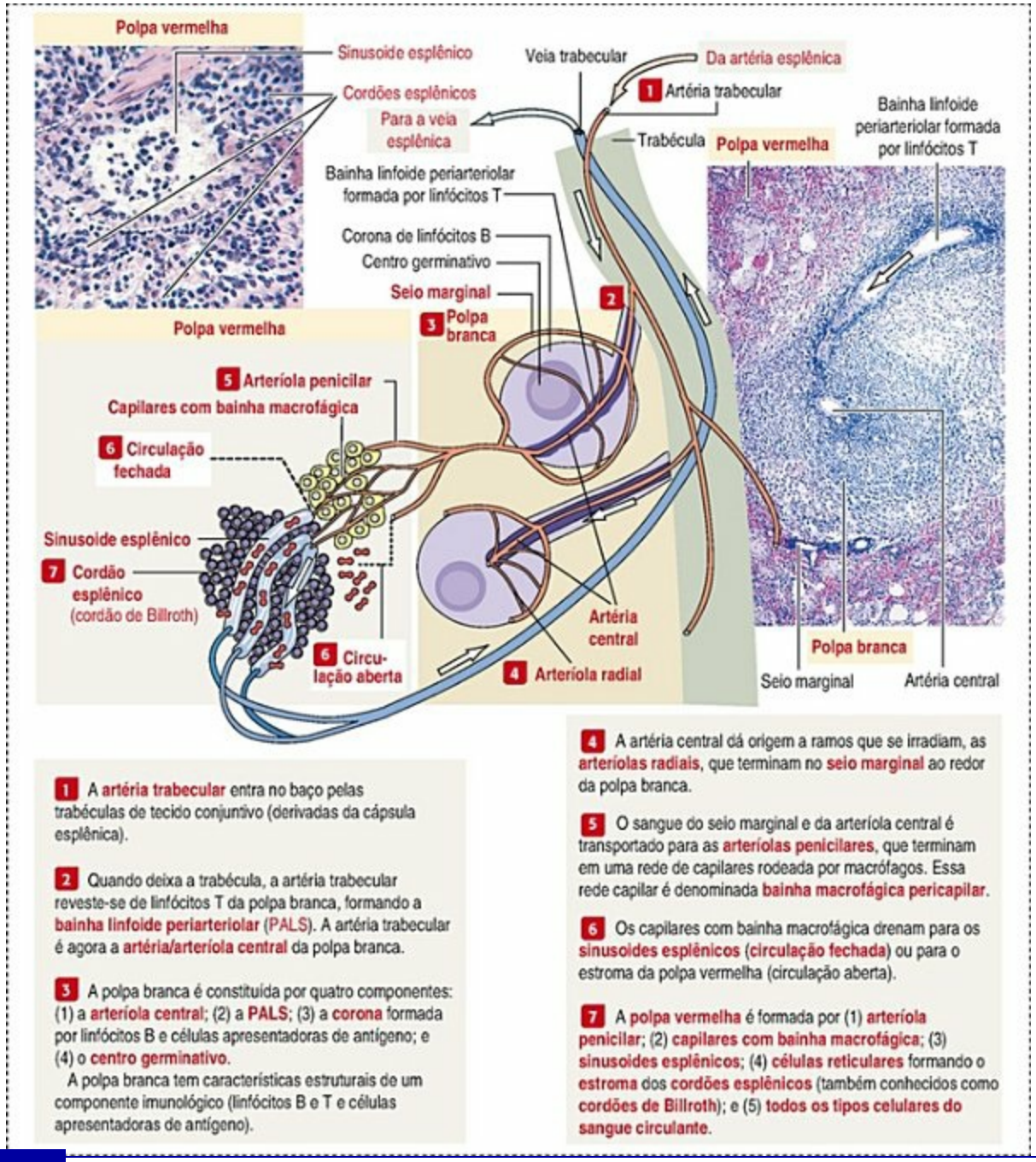


Figura 10-23 Vascularização do baço

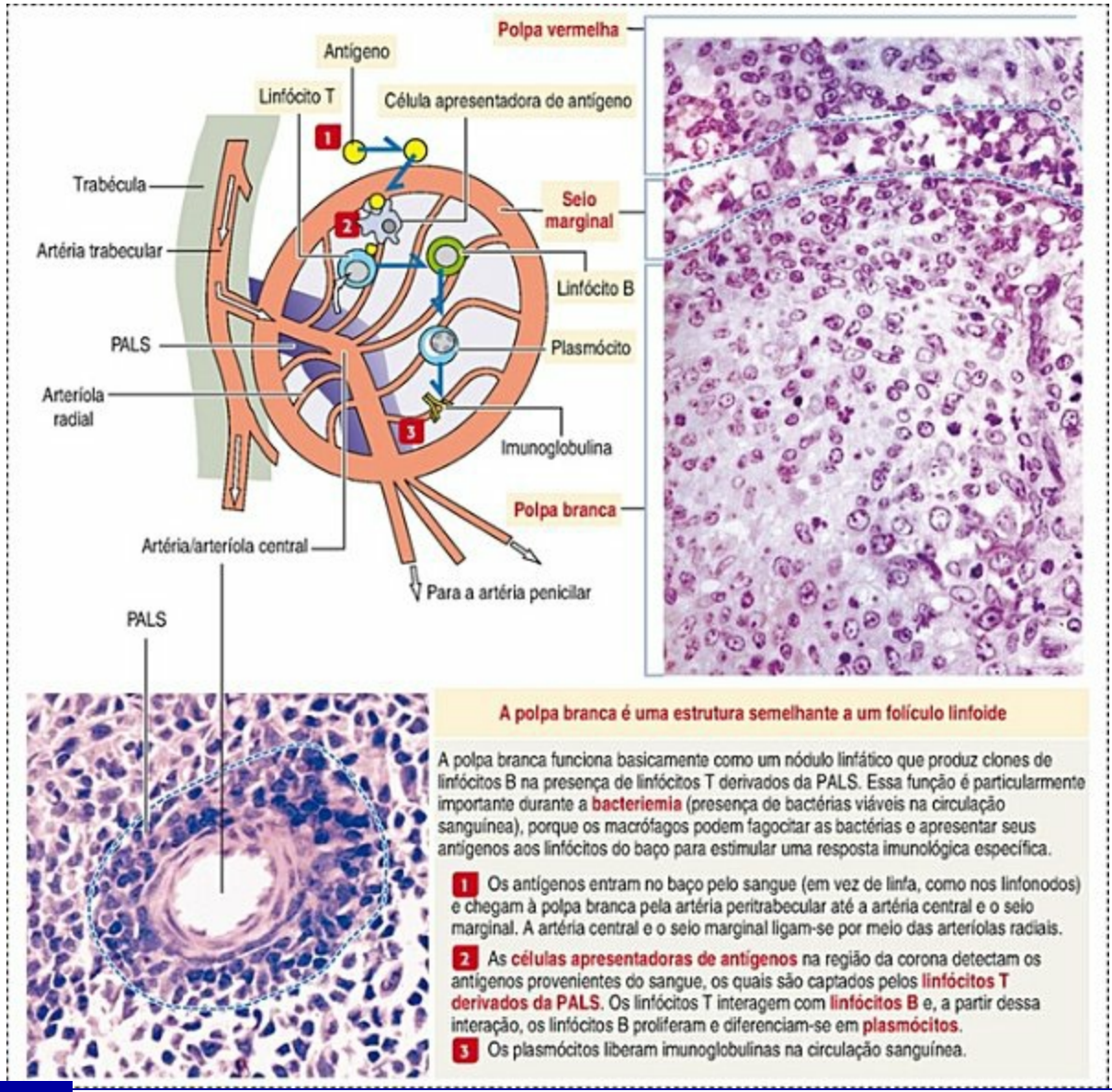


Figura 10-24 Polpa branca

Polpa vermelha

A polpa vermelha contém uma rede interconectada de **sinusoides esplênicos** revestidos por células endoteliais alongadas separadas por fendas estreitas. Os **cordões esplênicos**, também conhecidos como **cordões de Billroth**, separam os sinusoides esplênicos (Figs. 10-23 e 10-25).

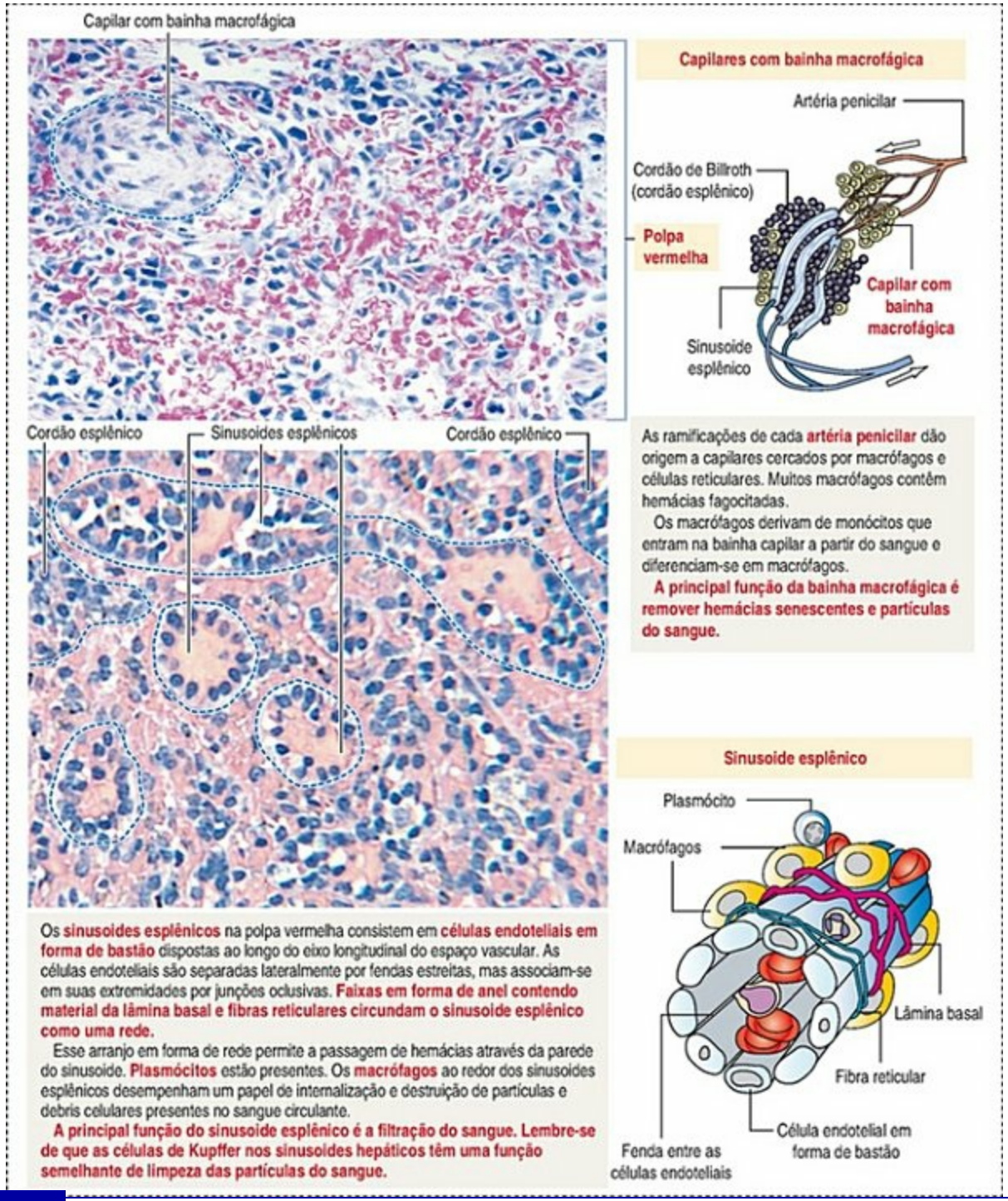


Figura 10-25 Polpa vermelha

Os **cordões esplênicos** contêm **plasmócitos**, **macrófagos** e **células sanguíneas**, sustentados por um estroma de **células reticulares** e **fibras**. Os processos citoplasmáticos dos macrófagos ficam adjacentes aos sinusoides e podem se projetar no lúmen dos sinusoides através das fendas interendoteliais para coleta de amostras de matéria particulada.

Os **sinusoides esplênicos** são espaços vasculares descontínuos revestidos por **células endoteliais em forma de costelas** orientadas em paralelo ao longo do eixo dos sinusoides (Fig. 10-25). Complexos juncionais podem ser observados nas extremidades de cada célula endotelial.

Cada sinusoide esplênico é recoberto por uma **lâmina basal** descontínua orientada

como anéis de barril em torno das células endoteliais (Fig. 10-25). Anéis adjacentes interconectam por meio de faixas de material da lâmina basal. Além disso, uma rede de **fibras reticulares** frouxas também circunda os sinusoides esplênicos. Consequentemente, as células sanguíneas têm acesso desimpedido aos sinusoides através de fendas estreitas entre as células endoteliais fusiformes e a rede frouxa formada pela lâmina basal e pelas fibras reticulares.

Dois tipos de circulação foram descritos na polpa vermelha (Fig. 10-23): (1) uma **circulação fechada**, na qual os vasos arteriais se conectam diretamente aos sinusoides esplênicos; e (2) uma **circulação aberta**, caracterizada por vasos sanguíneos que se abrem diretamente nos espaços da polpa vermelha, por onde o sangue flui, entrando em seguida pelas fendas interendoteliais dos sinusoides esplênicos.

Significado clínico: anemia falciforme

A anemia falciforme é discutida brevemente no Capítulo 6, Sangue e Hematopoese, no contexto da estrutura do eritrócito. Aqui, vamos enfocar o destino das hemácias em forma de foice irreversível quando estas atravessam as pequenas passagens da polpa vermelha. Também iremos considerar a função dos macrófagos associados aos seios esplênicos na remoção das hemácias em forma de foice destruídas.

Quando a tensão de oxigênio diminui, as hemácias em forma de foice aderem preferencialmente às vênulas pós-capilares, onde ficam aprisionadas de forma irreversível, causando obstrução retrógrada do vaso sanguíneo (Fig. 10-26).

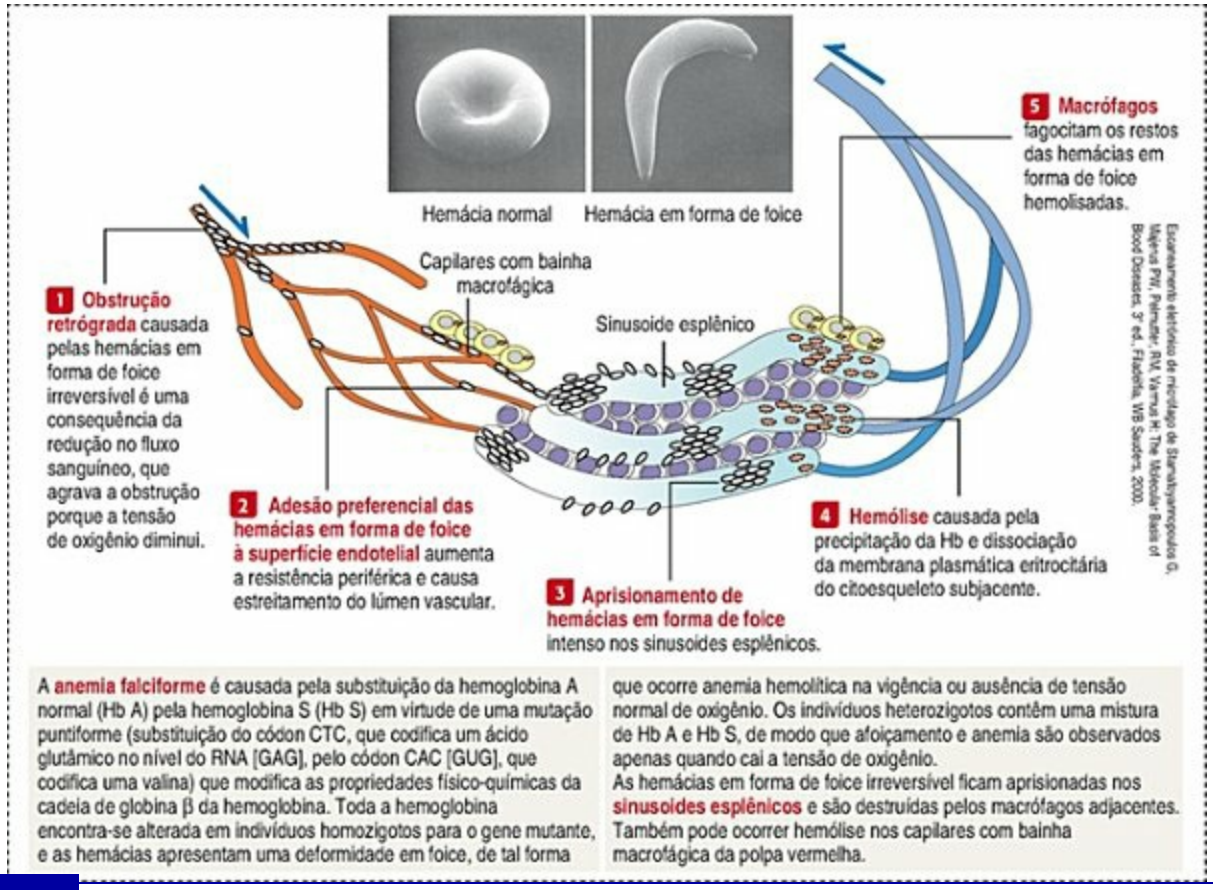


Figura 10-26 Anemia falciforme e o baço

Um aumento na destruição de hemácias em forma de foice leva à anemia e a um aumento na formação de bilirrubina a partir da hemoglobina liberada (**hiperbilirrubinemia crônica**). A **oclusão dos sinusoides esplênicos** por hemácias em forma de foice está associada a **esplenomegalia** (aumento do baço), alteração da função esplênica de eliminação de bactérias em caso de bacteriemia e **crises dolorosas** na região afetada. Oclusões vasculares semelhantes podem ocorrer nos rins, no fígado, nos ossos e na retina.

A **asplenia** (ausência de desenvolvimento do baço) é uma nítida demonstração da função do baço na bacteriemia. Adultos que já têm anticorpos contra micro-organismos são menos predispostos à bacteriemia. Crianças que ainda não desenvolveram anticorpos são mais vulneráveis. Até certo ponto, as células de Kupffer dos sinusoides hepáticos complementam o papel da polpa branca na detecção e remoção de bactérias da circulação sanguínea.

O baço pode ser removido cirurgicamente (**esplenectomia**) em casos de ruptura traumática, como parte do tratamento de doenças autoimunes ou em decorrência de tumores malignos do baço (linfomas).

Significado clínico: imunoterapia celular adotiva

Estão sendo desenvolvidas estratégias a fim de aumentar a resposta imunológica contra células tumorais que expressam antígenos relacionados ao tumor. Uma dessas

estratégias é chamada **imunoterapia celular adotiva** e consiste na transferência de células imunológicas ativadas com atividade antitumoral em um hospedeiro que contenha o tumor.

Dois procedimentos têm sido utilizados (Fig. 10-27):

1. O **procedimento de células LAK** consiste no isolamento de células assassinas ativadas por linfocinas (LAK) a partir do sangue de um paciente com câncer e seu tratamento com a citocina **interleucina-2** (**IL-2**) para induzir sua proliferação *in vitro*. As células LAK ativadas são infundidas no paciente junto com IL-2. O elemento-chave desse procedimento é o isolamento de linfócitos do mesmo paciente, uma vez que a infusão de linfócitos T assassinos de um outro paciente não foi bem-sucedida. O procedimento LAK fornece resultados modestos quando comparado à administração isolada de IL-2.
2. O **procedimento TIL** consiste no isolamento de linfócitos que se infiltram no tumor (TILs). Nesse procedimento, um nódulo tumoral é removido e as células são dissociadas com enzimas. As células dissociadas são cultivadas com IL-2. Esse tratamento resulta em morte das células neoplásicas e proliferação de TILs que foram expostos às células tumorais. Os TILs são então reinfundidos no paciente, junto com IL-2. Cerca de 34% dos pacientes com melanoma avançado que receberam tratamento TIL obtiveram regressão parcial ou completa do tumor. Uma dificuldade do procedimento TIL é o isolamento de uma quantidade suficiente de TILs a partir de amostras de diferentes tumores para transferência adotiva.

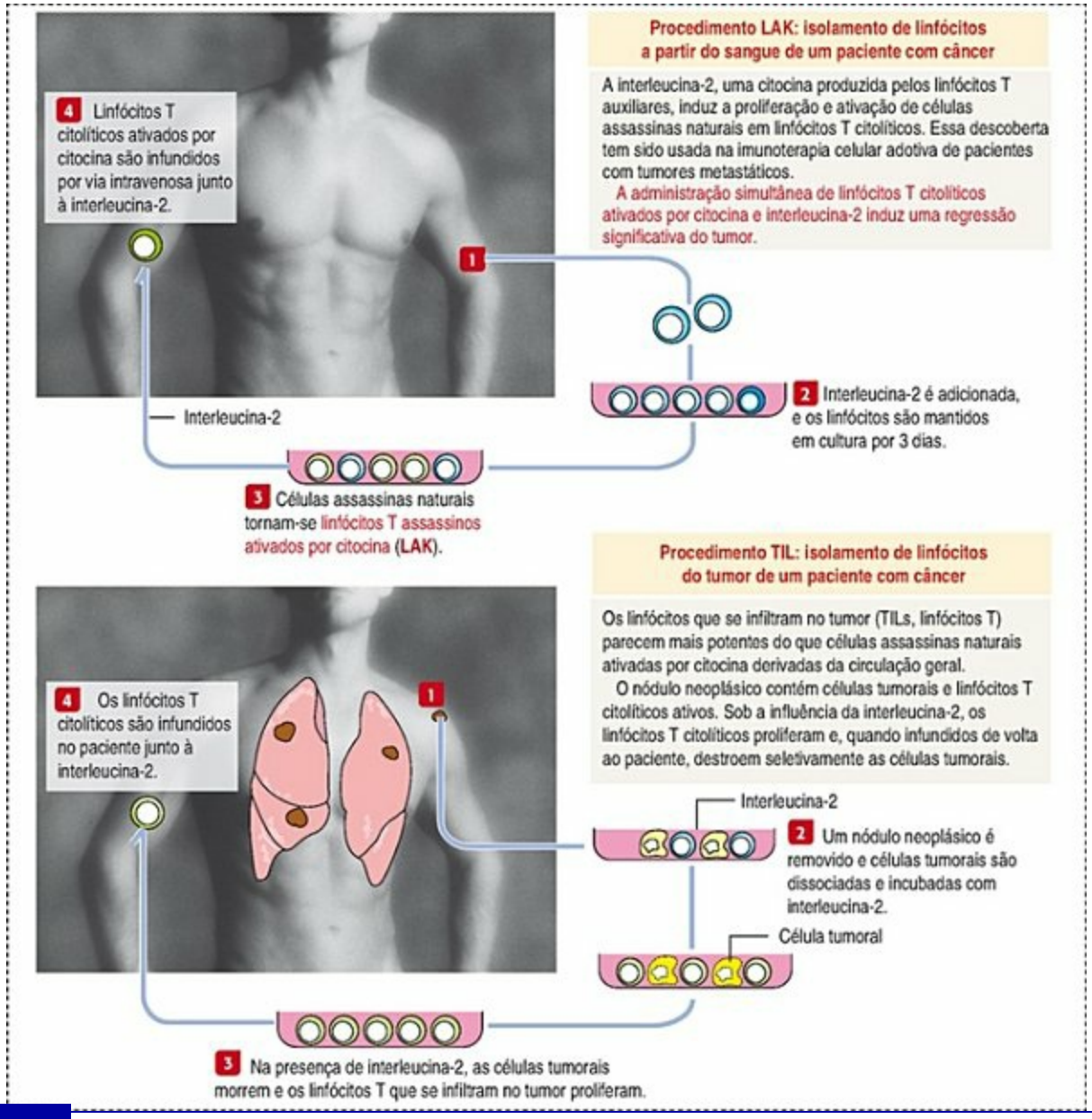
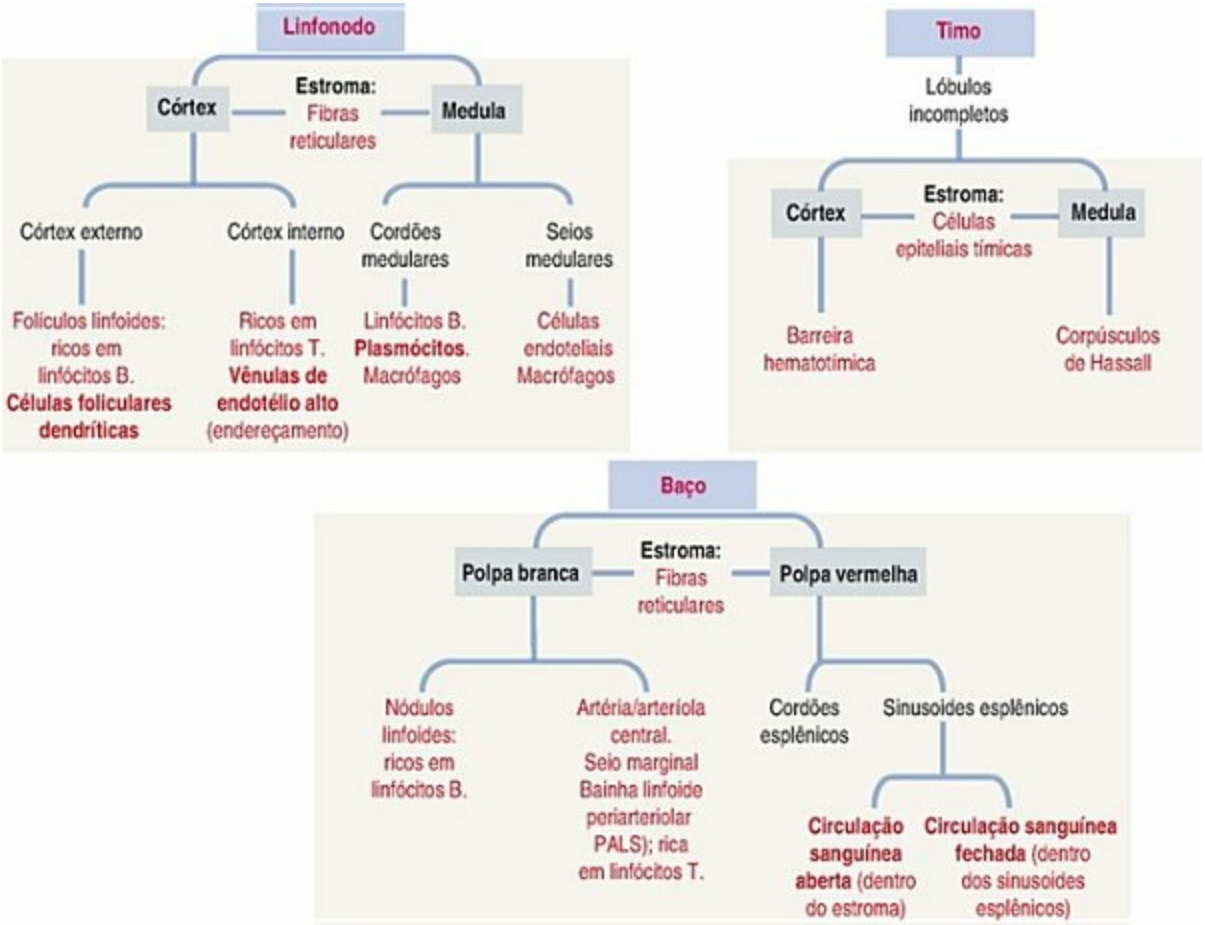


Figura 10-27 Imunoterapia celular adotiva



Mapa conceitual | Sistema linfático-imunológico

Conceitos essenciais | Sistema Linfático-Imunológico

• **Organização do sistema linfático-imunológico.** O sistema linfático é constituído por órgãos linfoides primários e secundários. Os **órgãos linfoides primários** são a **medula óssea** e o **timo**. Os órgãos linfoides secundários incluem os linfonodos, o baço, as tonsilas e agregados de tecido linfoide em vários órgãos, em particular as placas de Peyer no tubo digestivo (chamado **tecido linfoide associado ao intestino [GALT]**) e nos pulmões (chamado **tecido linfoide associado aos brônquios [BALT]**).

• A principal função do sistema linfático-imunológico é defender **o organismo contra patógenos ou antígenos (bactérias, vírus e parasitas)**. A base para esse mecanismo de defesa, ou **resposta imunológica**, é a capacidade de distinguir entre antígenos próprios (*self*) e estranhos (*non self*).

Os dois componentes celulares-chave do sistema imunológico são os **linfócitos** e as **células acessórias**. Os **linfócitos** incluem dois grupos principais: (1) os **linfócitos B**, oriundos da medula óssea, na qual se diferenciam, os quais respondem a antígenos ligados a células ou antígenos livres; e (2) os **linfócitos T**, originários da medula óssea, diferenciados no timo e que respondem a antígenos ligados a células.

As **células acessórias** incluem as células derivadas de monócitos: os **macrófagos** e as **células dendríticas**. As **células dendríticas foliculares**, presentes nos nódulos linfáticos dos linfonodos, não se originam da medula óssea.

• Há dois tipos de imunidade: (1) **imunidade inata ou natural**. Essa forma de imunidade, que não requer exposição prévia a patógenos ou antígenos, envolve as barreiras epiteliais, as células fagocíticas (macrófagos e neutrófilos), células assassinas naturais e proteínas do sistema complemento (sintetizadas pelos hepatócitos); e (2) **imunidade**

adaptativa ou adquirida. Essa forma de imunidade, que requer exposição prévia a um patógeno ou antígeno, pode ser mediada por anticorpos produzidos por plasmócitos **(imunidade humoral)**, ou requer que o patógeno seja captado por uma célula apresentadora de antígeno e que haja interação com linfócitos T e linfócitos B **(imunidade celular** ou **imunidade humoral)**.

A **imunidade passiva** é uma forma de **imunidade temporária** conferida por imunoglobulinas produzidas por um outro indivíduo em resposta à exposição a um patógeno ou antígeno. A **imunidade ativa** é uma forma de **imunidade permanente** desenvolvida por um indivíduo após exposição direta a um patógeno ou antígeno. A imunidade adaptativa ou adquirida tem as seguintes características: (1) é **específica** para um antígeno; (2) é **diversificada**, uma vez que as células que respondem podem detectar várias regiões de um mesmo antígeno; (3) produz **células de memória** após o primeiro encontro com o antígeno. As células de memória são capazes de reagir mais rapidamente quando um mesmo antígeno reaparece; (4) a resposta imunológica é **autolimitada**; ela cessa quando o antígeno é neutralizado ou eliminado; (5) a resposta imunológica exibe **tolerância** para antígenos próprios. A falta de tolerância resulta em doenças autoimunes.

- **Os linfócitos B originam-se e sofrem maturação na medula óssea**. Sob a influência da **interleucina-7** (produzida por células estromais da medula), um **linfócito pró-B** dá origem a um **linfócito pré-B**. Os linfócitos pré-B dão origem a linfócitos B imaturos, que, por sua vez, são liberados na circulação como linfócitos B maduros. A maturação inclui a expressão de receptores celulares com o objetivo de reconhecer e ligar antígenos próprios. Os **linfócitos B que se ligam fortemente a antígenos próprios são eliminados por apoptose**. Uma **ligação menos intensa permite que o linfócito B sobreviva**, complete sua maturação e seja liberado na corrente sanguínea.
- A **apresentação de antígenos** por macrófagos (chamados **células apresentadoras de antígenos**) a linfócitos T é a base da imunidade celular e o mecanismo de seleção clonal de linfócitos T imunocompetentes no timo. No camundongo, a apresentação de antígenos é realizada por um complexo proteico na superfície celular denominado **complexo principal de histocompatibilidade** (**MHC,** *major histocompatibility complex*). O equivalente ao MHC em humanos é chamado **antígeno leucocitário humano** (**HLA**).

 Há dois tipos de moléculas de MHC: **MHC de classe I** (formado por duas cadeias polipeptídicas, a cadeia α e cadeia β_2-microglobulina) e **MHC de classe II** (composto por duas cadeias polipeptídicas, a cadeia α e a cadeia β). O **correceptor CD8**, presente na superfície dos **linfócitos citolíticos**, liga-se ao **MHC classe I**; o **correceptor CD4**, presente na superfície dos linfócitos T auxiliares, liga-se ao MHC de classe II.

 Nos seres humanos, equivalentes do MHC de classe I consistem em três variantes, denominadas HLA-A, HLA-B e HLA-C. Os equivalentes de MHC de classe II também consistem em três variantes, chamados HLA-DR, HLA-DP e HLA-DQ.
- Além dos correceptores, membros da superfamília das imunoglobulinas, os linfócitos T possuem o **complexo TCR** na sua superfície. O reconhecimento antigênico requer a participação de três componentes: MHC de classes I ou II, TCR e correceptor CD4 ou CD8. O TCR é constituído por duas cadeias: cadeias α e β. Cada cadeia tem um domínio variável (Vα e Vβ) e um domínio constante (Cα e Cβ). O rearranjo aleatório dos segmentos gênicos que codificam o TCR permite o reconhecimento de diferentes regiões de um antígeno estranho (*non self*).
- A maturação dos timócitos derivados da medula óssea no timo requer o reconhecimento por linfócitos T maduros do MHC de classe I e MHC de classe II presentes na superfície das células epiteliais tímicas, bem como a exposição a antígenos próprios (*self*) e estranhos (*non self*). A maturação requer a expressão de TCR e correceptores CD4 e CD8 na

superfície dos linfócitos T em maturação que estão passando pelo processo de seleção. Essas moléculas são as bases da **seleção clonal** e da **deleção clonal**.

Durante o processo de maturação, os timócitos chegam ao timo sem correceptores ou TCR na sua superfície (são linfócitos **"duplamente negativos"**). À medida que o processo de maturação avança, elas expressam TCR e correceptores CD4 e CD8 (linfócitos **"duplamente positivos"**). Finalmente, tornam-se linfócitos **"unicamente positivos"** ($CD4^+$ ou $CD8^+$).

Durante o processo de maturação, os linfócitos T precisam ser restritos ao MHC, tolerantes a autoantígenos e ligar-se a antígenos estranhos para sofrerem uma **seleção positiva**. Os linfócitos T que não se ligarem ao MHC ou se ligarem a um autoantígeno sofrem **seleção negativa** (são descartados por apoptose).

O teste final ocorre na região medular do timo, em que as células epiteliais tímicas, reguladas pelo **fator de transcrição** *aire*, expressam uma quantidade de antígenos próprios que são captados pelos linfócitos T em maturação. Mutações no gene *aire* estão associadas à doença autossômica dominante humana chamada **distrofia ectodérmica autoimune poliendocrinopatia-candidíase (APECED),** também conhecida como **síndrome poliendócrina do tipo 1 (APS-1)**. Os linfócitos T autorreativos são exportados para a periferia e causam diversas **doenças autoimunes**.

- **Linfócitos T auxiliares e citolíticos**. Há duas subclasses de linfócitos T auxiliares: **linfócitos T_H1** (envolvidos em reações causadas por patógenos intracelulares) e **linfócitos T_H2** (envolvidos em reações causadas por parasitas). Após exposição a um fragmento antigênico apresentado por uma célula apresentadora de antígeno, a população de linfócitos T se expande por mitose e recruta linfócitos B. A população de linfócitos B, sob a influência de linfócitos T, expande-se por mitose. Alguns linfócitos B tornam-se células de memória; outros diferenciam-se em plasmócitos, que secretam imunoglobulinas para neutralizar um antígeno extracelular. **Os plasmócitos são células efetoras**. **Os linfócitos T auxiliares são células regulatórias**; não participam diretamente de uma resposta imunológica. Os linfócitos T_H1 e T_H2 são **células supressoras**, uma função mediada por suas citocinas secretórias.

 Os linfócitos T auxiliares são alvos para a infecção pelo vírus HIV e a causa da **síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)**.

 Uma célula apresentadora de antígeno pode recrutar um **linfócito T citolítico (CTL)**, que sofre expansão mitótica. O linfócito T citolítico pode ligar-se a uma célula apresentadora de antígeno (p. ex., infectada por um vírus) e causar a sua destruição por meio da liberação da **proteína formadora de poros perforina, proteases granzima e ligante de Fas** para induzir apoptose da célula afetada. As **CTLs são células efetoras**. **Células assassinas naturais (NK, de *natural killer*)**, que não pertencem aos tipos celulares T e B, não são ativadas por antígenos — como os linfócitos auxiliares e citolíticos — e não apresentam TCR. Os linfócitos NK são ativados em resposta a interferons ou citocinas derivadas de macrófagos.

- O **sistema complemento** permite a destruição de patógenos por meio de um mecanismo conhecido como **opsonização**. As proteínas do sistema complemento, a maioria produzida pelos hepatócitos, "complementam" o efeito dos anticorpos, da lectina ligada à manose e da ativação espontânea de C3. Várias proteínas do complemento constroem um **complexo de ataque à membrana (MAC)** para induzir a lise de células infectadas.

 Os reguladores do complemento (CRegs) modulam a atividade da cascata do complemento para proteger células próximas de passagem. O CReg CD59 é particularmente importante porque impede o arranjo final do MAC. A **hemoglobinúria paroxística noturna** é causada pela destruição das hemácias que não apresentam o **CD59**.

Hemácias desprotegidas são destruídas pela cascata do complemento.

- **Linfonodos. A principal função dos linfonodos é a filtração da linfa.** O linfonodo é circundado por uma **cápsula** de tecido conjuntivo que emite projeções **(trabéculas)** para o interior do linfonodo. O estroma do linfonodo é composto por uma rede tridimensional de **fibras reticulares** (colágeno do tipo III). O lado convexo do linfonodo é o local de entrada de vários vasos linfáticos aferentes com válvulas. A linfa passa pelos **seios subcapsulares** e pelos **seios paratrabeculares**. O lado côncavo do linfonodo é o **hilo**, o local em que uma artéria penetra no linfonodo e uma veia e vasos linfáticos eferentes drenam a estrutura.

 O linfonodo é composto por um **córtex** e uma **medula**. O córtex subdivide-se em um **córtex externo**, no qual estão presentes **nódulos linfáticos contendo linfócitos B**, e um **córtex profundo**, em que predominam linfócitos T ($CD4^+$). Um **nódulo ou folículo linfático** é constituído pela **zona do manto** (voltado para a cápsula) e um **centro germinativo**, que contém linfócitos B em proliferação interagindo com **células foliculares dendríticas (FDCs)**. Macrófagos também estão presentes. Os macrófagos captam matéria particulada da linfa e antígenos opsonizados e fagocitam linfócitos B apoptóticos. As FDCs têm uma função apresentadora de antígeno. Linfócitos B e T chegam ao linfonodo através de **vênulas pós-capilares** presentes no córtex interno.

 A **medula** contém **cordões medulares**, que abrigam linfócitos B, plasmócitos e macrófagos, separados por **seios medulares**, espaços revestidos por células endoteliais contendo linfa que chega da região cortical do linfonodo. Vasos sanguíneos calibrosos estão presentes na medula próximo ao hilo.

- **Timo**. A principal função do timo é a produção de linfócitos T a partir de timócitos derivados da medula óssea.

 O **timo** deriva da **terceira bolsa faríngea endodérmica** (também sítio de origem da glândula paratireoide inferior). O timo é recoberto por uma **cápsula** de tecido conjuntivo que projeta **trabéculas** para o interior do tecido. Vasos sanguíneos estão presentes nas trabéculas e na cápsula.

 O timo é composto por vários lóbulos incompletos. Cada lóbulo tem um córtex e uma medula compartilhados com lóbulos adjacentes. Duas características importantes são: (1) **ausência de nódulos linfáticos no córtex**; e (2) **presença de corpúsculos de Hassall na medula**. Duas características funcionais importantes são a **barreira hematotímica**, presente no córtex do timo, e as **vênulas pós-capilares** na junção corticomedular.

 O **estroma do timo** é constituído por uma rede tridimensional de **células epiteliais tímicas** (**TECs**) interconectadas por desmossomos. As TECs derivam de um precursor comum, que dá origem a células epiteliais tímicas corticais e medulares quando o fator de transcrição **Foxn1** está ativado. **A inativação do gene *Foxn1* impede o desenvolvimento do timo**, o que resulta na ausência de desenvolvimento dos linfócitos T, levando a uma **imunodeficiência congênita**.

 As TECs corticais expressam moléculas de MHC na sua superfície necessárias para seleção clonal. As TECs medulares, ativadas pelo gene *aire,* expressam proteínas próprias necessárias para deleção clonal de linfócitos T autorreativos. Mutações do gene *aire* causam diversas doenças autoimunes **(**inclusive **a distrofia ectodérmica autoimune poliendocrinopatia-candidíase [APECED]**, também conhecida como **poliendocrinopatia autoimune do tipo 1 [APS-1])**, porque os linfócitos T autorreativos conseguem chegar a vários órgãos e tecidos.

- **Baço**. O baço tem uma função dupla: (1) a **polpa branca é o componente imunológico do baço**. Componentes da polpa branca reagem com antígenos provenientes da circulação sanguínea; e (2) a **polpa vermelha é um filtro que remove hemácias senescentes ou lesionadas e micro-organismos da circulação sanguínea**.

O baço tem duas características estruturais distintivas: (1) não possui córtex nem medula; e (2) de modo semelhante ao linfonodo, apresenta um nódulo linfático com centro germinativo e zona do manto habitada por linfócitos B e células apresentadoras de antígeno. Ao contrário do nódulo linfático, entretanto, possui uma artéria/arteríola rodeada por linfócitos T, a **bainha linfoide periarteriolar (PALS)**.

A **polpa vermelha** tem dois componentes: (1) os **sinusoides esplênicos**, formados por células endoteliais alongadas separadas por fendas estreitas que permitem a passagem de células, são circundados por uma lâmina basal incompleta e fibras reticulares frouxas; e (2) os **cordões esplênicos** separam os sinusoides esplênicos. Eles contêm macrófagos, plasmócitos e eritrócitos.

Há dois tipos de circulação: (1) a **circulação aberta**, em que os eritrócitos entram nos espaços da polpa vermelha; e (2) a **circulação fechada**, na qual vasos sanguíneos são contínuos aos sinusoides esplênicos.

11.

SISTEMA TEGUMENTAR

O tegumento é o maior órgão do corpo, sendo constituído por dois componentes: (1) a **pele** e (2) os **derivados epidérmicos**, tais como as unhas, o pelo e as glândulas (glândulas sudoríparas e sebáceas, e a glândula mamária).

A pele é de particular relevância no exame físico clínico. Por exemplo, a coloração da pele pode indicar a existência de uma condição patológica: uma coloração amarela indica **icterícia**; uma coloração cinza-azulada pode indicar **cianose**, refletindo uma condição patológica das funções cardiovascular e respiratória; uma coloração pálida é um indicativo de **anemia**; falta de pigmentação na pele sugere **albinismo**, um traço genético caracterizado pela ausência da enzima tirosinase, envolvida na conversão do aminoácido tirosina em melanina. Algumas doenças infecciosas e imunológicas produzem mudanças características na pele, levando a um correto diagnóstico. Além disso, a pele apresenta algumas doenças que lhe são peculiares.

A pele tem várias **funções**: (1) **proteção** (função mecânica); (2) **barreira impermeável**; (3) **regulação da temperatura corporal** (conservação e dissipação do calor); (4) **defesa não específica** (barreira contra micro-organismos); (5) **excreção de sais**; (6) **síntese da vitamina D**; (7) **órgão sensorial**; e (8) **sinalização sexual**.

Tipos de pele e organização geral

A pele apresenta três camadas firmemente aderidas umas às outras (Fig. 11-1): (1) a **epiderme**, mais superficial — derivada do ectoderma; (2) a **derme**, mais profunda — derivada do mesoderma; e (3) a **hipoderme** ou **camada subcutânea** — correspondente à **fáscia superficial** da anatomia macroscópica.

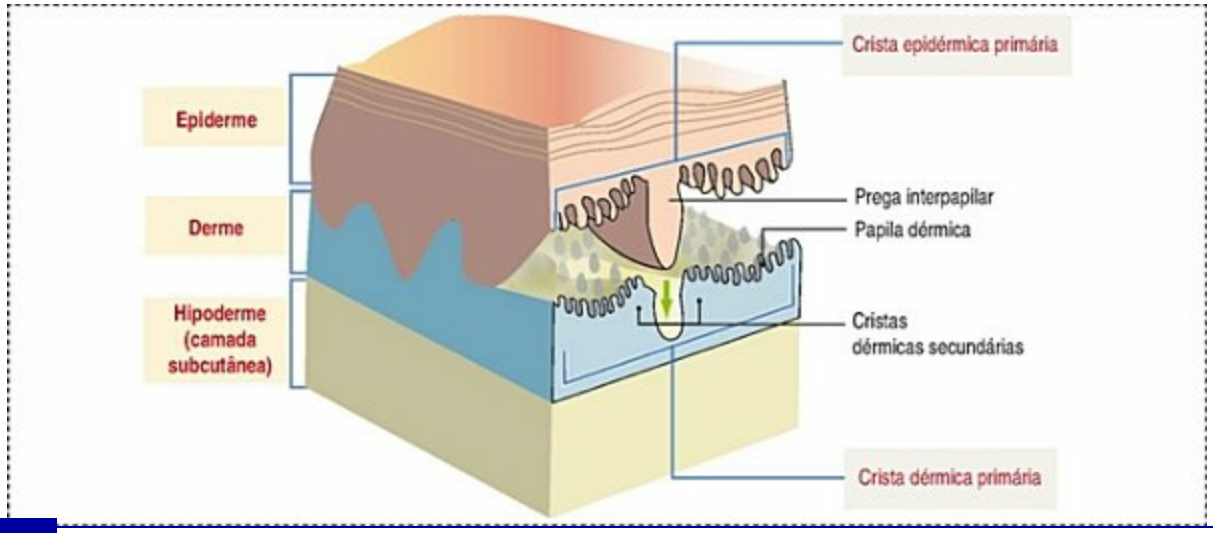


Figura 11-1 Organização geral da pele

Geralmente, a pele é classificada em dois tipos: (1) **pele espessa** e (2) **pele delgada**.

A pele espessa (mais do que 5 mm de espessura) recobre a palma das mãos e as plantas dos pés, bem como possui epiderme e derme espessas. A pele delgada (1 a 2 mm de espessura) recobre o resto do corpo; sua epiderme é fina.

A superfície da pele da palma das mãos e planta dos pés, bem como dos dedos das mãos e dos pés possui estreitas **cristas epidérmicas** separadas por **sulcos**. Cada crista epidérmica corresponde a uma papila dérmica subjacente. As cristas e papilas são permanentes, têm um padrão constante e são únicas para cada indivíduo. As impressões nas cristas formam os padrões das **impressões digitais**, frequentemente usados na identificação forense.

A epiderme e a derme apresentam uma íntima e firme interface na junção dermoepidérmica, na qual a lâmina basal e os hemidesmossomos estão presentes. Uma **crista epidérmica primária** associa-se a uma **crista dérmica primária** subjacente (Fig. 11-1). Uma **prega interpapilar** epidérmica, que se projeta para baixo a partir da crista epidérmica primária, entrelaça-se com a crista dérmica primária, subdividida em duas **cristas epidérmicas secundárias**. Um número de **papilas dérmicas** projeta-se para cima a partir da superfície de cada crista dérmica secundária para a região epidérmica, entrelaçando-se com as projeções da epiderme para baixo. Essa organização é predominante na pele espessa, que é glabra (sem pelos). As papilas dérmicas são numerosas e ramificadas. Na pele delgada, as papilas são baixas, e sua quantidade é reduzida.

EPIDERME

O epitélio **estratificado pavimentoso queratinizado** da epiderme é constituído por quatro tipos celulares (Fig. 11-2):

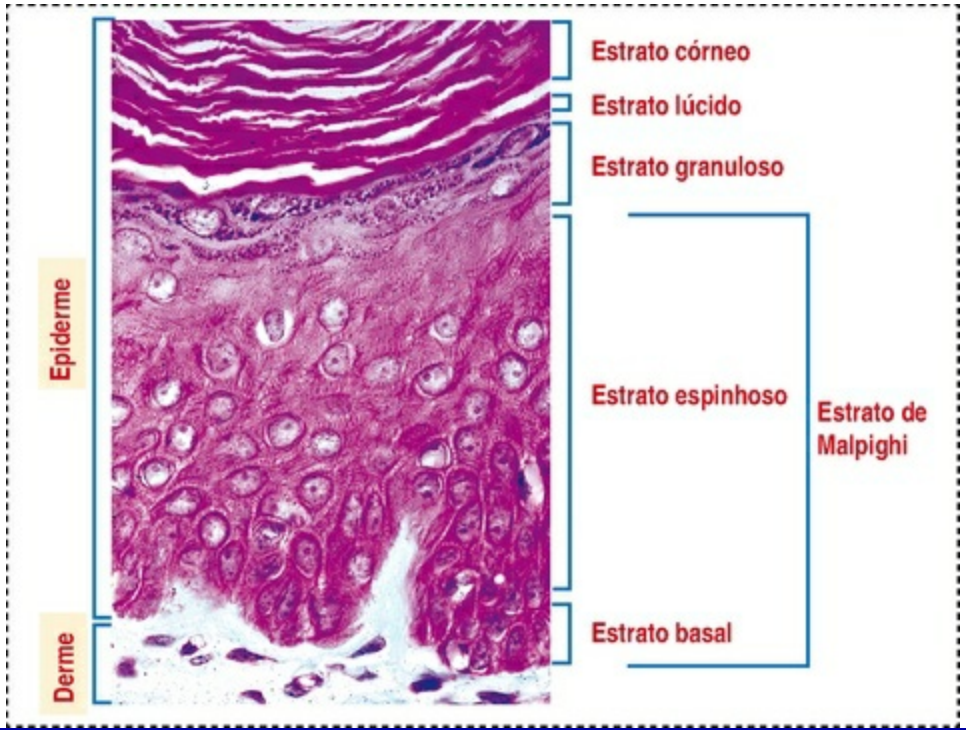


Figura 11-2 Camadas da epiderme da pele espessa

1. O tipo celular predominante é o **queratinócito**, assim chamado porque seu principal produto é a **queratina**, uma proteína que forma filamentos intermediários.
2. **Melanócitos** — células derivadas da crista neural, responsáveis pela produção de melanina (Fig. 11-3).
3. **Células de Langerhans** — células dendríticas derivadas de precursores da medula óssea, que atuam como células apresentadoras de antígenos, interagindo com as células T.
4. **Células de Merkel** — células derivadas da crista neural envolvidas na sensação do tato.

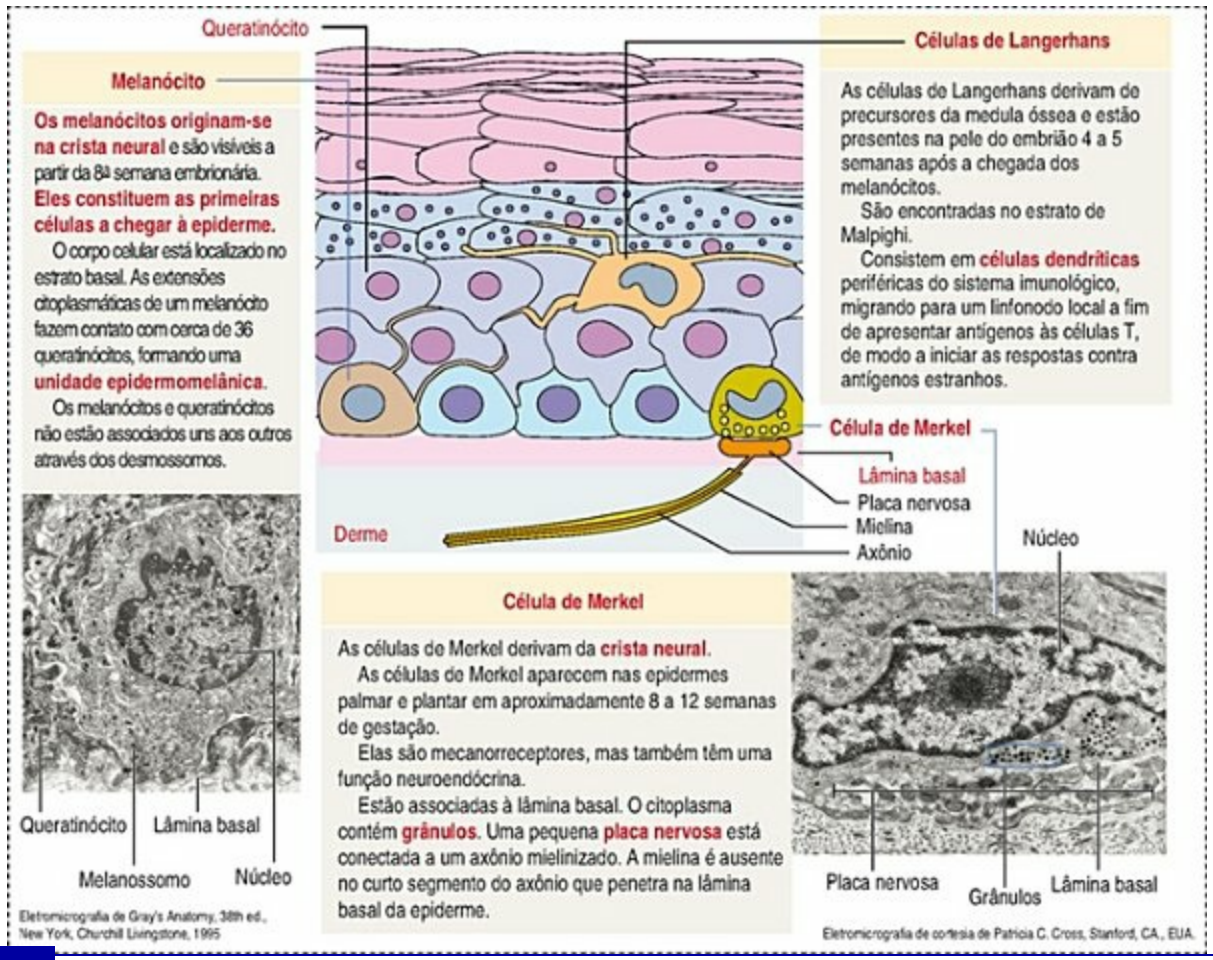


Figura 11-3 Células imigrantes na epiderme

Os **queratinócitos** estão organizados em **cinco camadas** ou **estratos**: (1) o **estrato basal** (camada celular basal); (2) o **estrato espinhoso** (camada de células espinhosas); (3) o **estrato granuloso** (camada de células granulares); (4) o **estrato lúcido** (camada de células clara); e (5) o **estrato córneo** (camada de células queratinizadas). As primeiras camadas celulares consistem em células metabolicamente ativas; as células das duas últimas camadas sofrem **queratinização** ou **cornificação**, um processo que envolve mudanças moleculares celulares e intercelulares.

Os estratos basal e espinhoso formam o **estrato de Malpighi**. O **estrato basal** (ou **estrato germinativo**) é formado por uma simples camada de queratinócitos cúbicos ou cilíndricos altos sobre uma membrana basal. O citoplasma contém filamentos intermediários associados aos **desmossomos**. Os feixes de filamentos intermediários, visíveis ao microscópio de luz, são chamados de **tonofilamentos**. Os **hemidesmossomos** e os filamentos intermediários associados ancoram o domínio basal das células basais à membrana basal.

As células do estrato basal sofrem mitoses. Enquanto algumas das células em divisão são acrescentadas à população de **células-tronco** do estrato basal, outras migram para o estrato espinhoso a fim de iniciar o processo de diferenciação, finalizando com a formação do estrato córneo.

Significado clínico: cicatrização

A pele é uma potente barreira protetora. Se uma porção da epiderme é danificada ou destruída, deve ser rapidamente reparada por meio de um mecanismo sequencial chamado de cicatrização, que consiste em quatro estágios: (1) **formação de um coágulo de fibrina e plaqueta**; (2) **recrutamento de leucócitos**; (3) **proliferação celular e neovascularização**; e (4) **remodelagem tecidual**.

A cicatrização começa com a formação de um **coágulo sanguíneo** que recobre temporariamente a lesão aberta. Discutimos no Capítulo 6, Sangue e Hematopoese, que o coágulo sanguíneo é formado por plaquetas imersas em uma rede fibrosa de moléculas de fibrina, unida por ligações cruzadas, sendo formada quando a trombina cliva o fibrinogênio.

Também discutimos no Capítulo 6 que as plaquetas contêm o fator derivado de plaquetas (PDGF) armazenado em grânulos alfa. O PDGF e outros fatores de crescimento são liberados quando as plaquetas degranulam e os leucócitos chegam ao sítio da lesão. Os queratinócitos e as células endoteliais expressam a **citocina CXC** (para cisteína-x-cisteína) e o **receptor CXC**, que recrutam neutrófilos, monócitos e linfócitos para o sítio da lesão. A deleção do gene do *receptor CXC* resulta em **retardo da cicatrização**.

Os **neutrófilos** chegam minutos após da lesão e liberam citocinas pró-inflamatórias que ativam os fibroblastos locais na derme e os queratinócitos na epiderme. Os monócitos são os próximos a serem recrutados e tornam-se **macrófagos**, os quais produzem citocinas, fatores de crescimento e fatores angiogênicos. Novos vasos sanguíneos desenvolvem-se (**resposta angiogênica**) e organizam o **tecido de granulação**. A aparência rosada granular do tecido de granulação é determinada pela formação de numerosos capilares sanguíneos.

A reepitelialização começa quando os queratinócitos do estrato basal migram das margens da lesão pela formação dos lamelipódios contendo actina F. Discutimos no Capítulo 1, Epitélio, que os hemidesmossomos ancoram as células basais à lâmina basal. A borda de condução dos queratinócitos facilita o seu deslocamento pela ruptura da adesão dos hemidesmossomos à lâmina basal e por dissolver a barreira do coágulo de fibrina. Para realizar a dissolução do coágulo de fibrina, os queratinócitos aumentam a expressão do **ativador do plasminogênio** para converter o **plasminogênio** do coágulo na enzima fibrinolítica **plasmina**. Os queratinócitos tornam-se livres da ancoragem dos hemidesmossomos com a ajuda dos membros da **família das metaloproteinases** produzidas por fibroblastos da derme. Discutimos a importância das metaloproteinases de matriz no Capítulo 4, Tecido Conjuntivo.

Os membros da **família do fator de crescimento epidérmico** (fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento transformante α, e fator de crescimento

epidérmico de ligação à heparina) e do **fator de crescimento dos queratinócitos** controlam a reepitelialização. Após a superfície da lesão ter sido coberta por uma monocamada de queratinócitos, um novo epitélio estratificado pavimentoso é formado a partir da margem da lesão para o centro. Novos hemidesmossomos são formados com a inativação das metaloproteinases de matriz.

Em 3 a 4 dias após a lesão, o tecido conjuntivo da derme subjacente se contrai, trazendo as margens da lesão uma em direção à outra. Estimulados pelos níveis locais de PDGF e fator de crescimento transformante-beta;, os fibroblastos da derme começam a proliferar, infiltram-se no coágulo sanguíneo e depositam colágeno tipo III e outros componentes da matriz extracelular. Cerca de uma semana após a lesão, alguns fibroblastos da lesão diferenciam-se em **miofibroblastos** (semelhantes às células musculares lisas), a contração da lesão acontece e ocorre o fechamento da lesão com formação de uma cicatriz.

O **retinol** (**vitamina A**) é um precursor do **ácido retinoico**, um agente semelhante a um hormônio, necessário à diferenciação dos epitélios, como a epiderme. Os retinoides têm um efeito proliferativo na epiderme da pele normal, mediado no nível do RNA mensageiro (RNAm) pela inibição da diferenciação celular e pela estimulação da proliferação celular.

O ácido retinoico liga-se às proteínas **citossólicas do ácido retinoico** (**CRAB**), presumivelmente envolvidas na regulação da concentração intracelular do ácido retinoico. De forma similar aos hormônios esteroidais e da tireoide, o ácido retinoico liga-se a dois tipos de receptores nucleares: os **receptores do ácido retinoico** (**RARs**) e os **receptores rexinoides** (**RXRs**).

O complexo heterodímero RAR/RXR tem afinidade de ligação por **elementos de resposta ao ácido retinoico** (**RAREs**) no DNA e controla a expressão dos genes de resposta ao ácido retinoico. Os retinoides são usados para prevenir a formação de cicatrizes pela acne, psoríase e doenças descamativas da pele.

Significado clínico: psoríase

A psoríase é uma doença inflamatória da pele, caracterizada por placas nitidamente demarcadas, chamadas de **placas psoriáticas**, cobertas por escamas brancas frequentemente observadas nos cotovelos, nos joelhos, no couro cabeludo, no umbigo e na região lombar. Traumas físicos podem produzir placas psoriáticas nos locais de lesão.

As características histológicas das placas psoriáticas consistem em **proliferação excessiva de queratinócitos da epiderme** (causada por uma migração acelerada de queratinócitos do estrato basal ao estrato córneo), presença de células inflamatórias (células T e neutrófilos) na derme e epiderme (**microabcessos**), alongamento das cristas epidérmicas e proeminente **angiogênese** (Fig. 11-4).

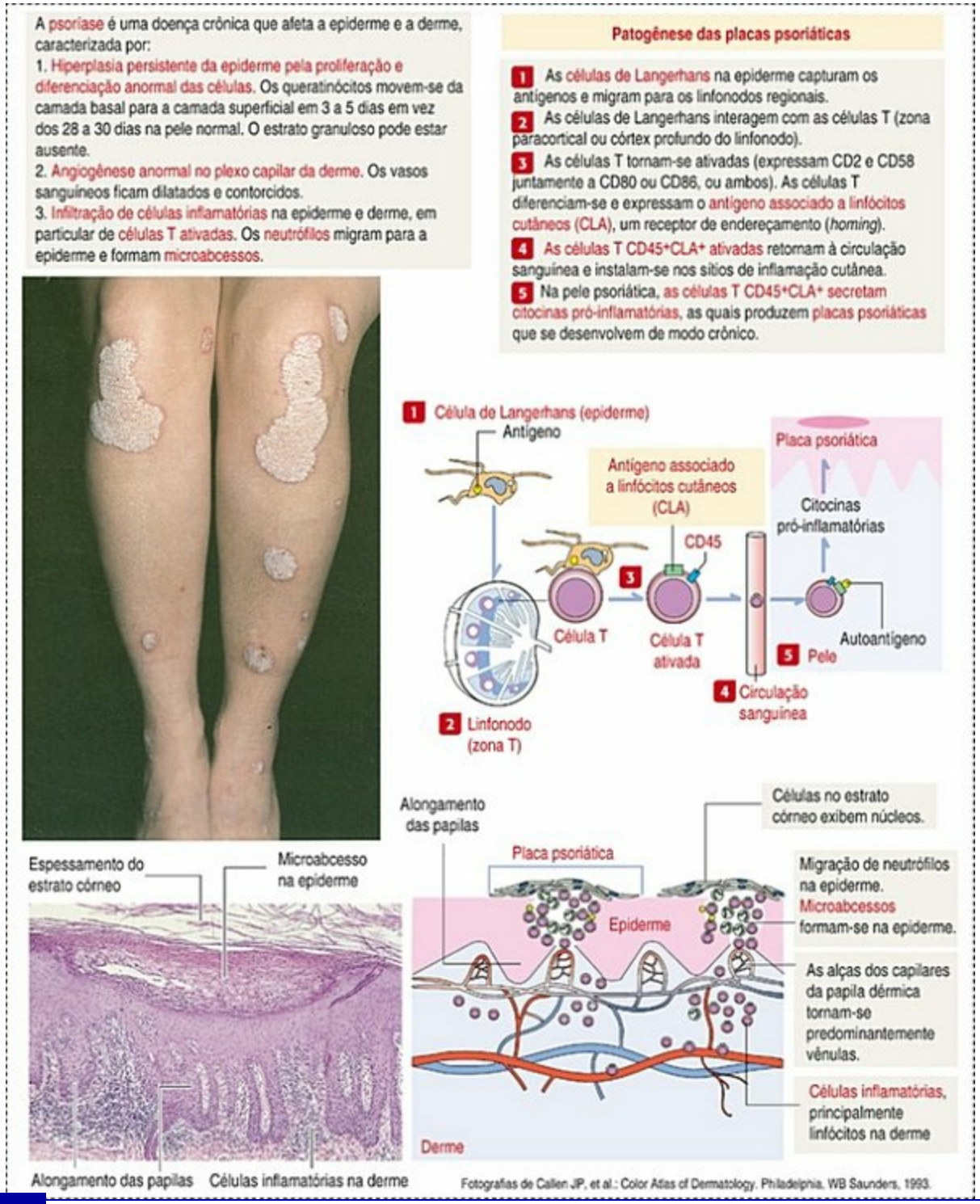


Figura 11-4 Psoríase

As **células de Langerhans** iniciam o processo da psoríase. O papel das células de Langerhans na ativação das células T em linfonodos regionais está resumido na Figura 11-4.

As citocinas exercem um papel significativo no trânsito e na distribuição das células T na pele com psoríase. As células T efetoras são caracterizadas pela expressão do **antígeno associado a linfócitos cutâneos** (**CLA**), um receptor de endereçamento (*homing*) dos linfócitos da pele, e de CD45. As células T $CD45^{+}CLA^{+}$ chegam aos sítios de inflamação cutânea, secretam citocinas pró-inflamatórias e produzem as placas psoriáticas. O tratamento da psoríase deve ser direcionado à inibição terapêutica da

ativação de células T (determinada pelas células de Langerhans no linfonodo), pela depleção de células T ativadas (por anticorpos monoclonais direcionados às moléculas de superfície celular expressas pelas células T ativadas pelas células de Langerhans) e para impedir o recrutamento das células T $CD45^{+}CLA^{+}$ (por anticorpos monoclonais que bloqueiam o endereçamento específico).

Diferenciação do queratinócito

Os queratinócitos do **estrato espinhoso** têm um formato poligonal achatado com um núcleo ovoide. O citoplasma apresenta pequenos grânulos com aspecto lamelar, chamados de **grânulos revestidos por membrana** ou **grânulos lamelares**. Os feixes de filamentos intermediários — **tonofibrilas** — estendem-se para o interior dos prolongamentos citoplasmáticos semelhantes a espinhos e fixam-se na **placa densa** de um desmossomo.

O **estrato granuloso** é composto de várias camadas de queratinócitos nucleados achatados com **grânulos de querato-hialina**, de formato irregular característico, sem membrana limitante e associados aos tonofilamentos. Os **grânulos lamelares**, que primeiramente aparecem nos queratinócitos do estrato espinhoso, aumentam em quantidade no estrato granuloso, e o produto lamelar, o **glicolipídio acilglicosilceramida**, é liberado nos espaços intercelulares (Fig. 11-5). As **junções de oclusão**, contendo **claudina-1** e **claudina-4**, são encontradas no estrato granuloso (Fig. 11-6). No espaço intercelular, o material lipídico lamelar forma uma estrutura com multicamadas organizada em lâminas espessas, cobrindo a superfície dos queratinócitos da camada superior, o estrato lúcido. A cobertura glicolipídica proporciona a formação da barreira impermeável da epiderme.

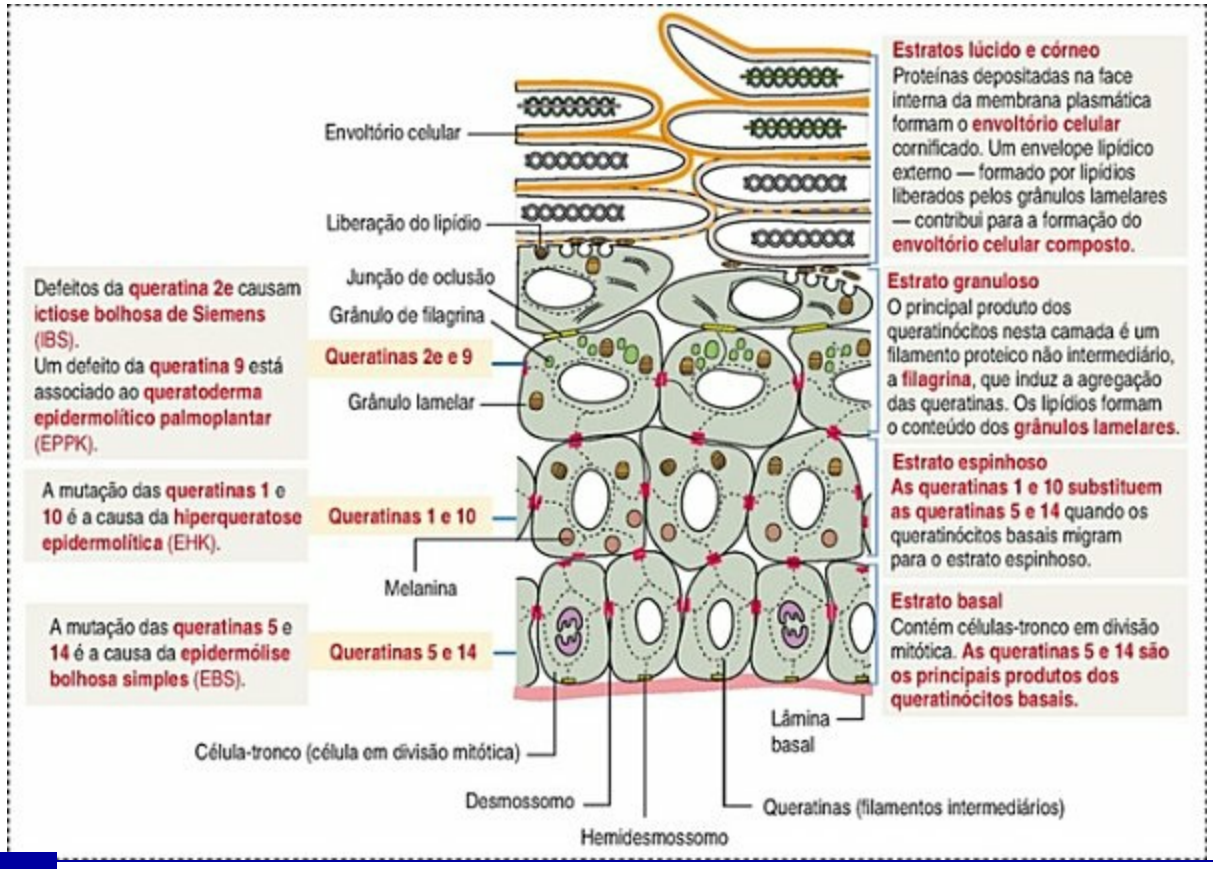


Figura 11-5 Diferenciação dos queratinócitos: expressão de queratinas

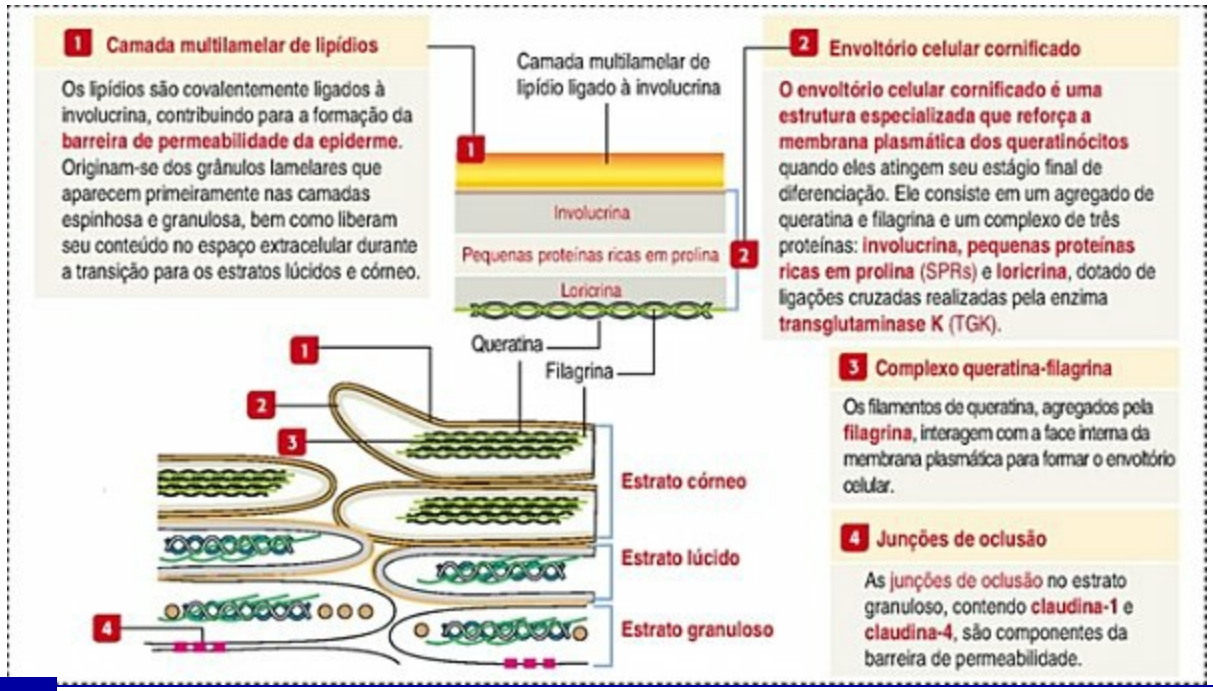


Figura 11-6 Componentes da barreira de permeabilidade da epiderme

O **estrato lúcido** é reconhecido por alguns histologistas como uma camada intermediária acima do estrato granuloso e abaixo do **estrato córneo**. No entanto, nenhuma característica citológica distinta é aparentemente significativa.

Os estratos lúcido e córneo são constituídos por várias camadas de queratinócitos sem núcleo e com um citoplasma contendo agregados de filamentos intermediários de

queratina, unidos por ligações cruzadas com **filagrina** (Fig. 11-6) por meio de um processo catalisado pelas **transglutaminases**. A filagrina agrega-se aos filamentos intermediários de queratina em feixes compactados, levando ao achatamento celular, uma característica do estrato córneo.

O complexo queratina-filagrina é depositado na face interna da membrana plasmática, formando uma estrutura chamada de **envoltório celular cornificado** (Fig. 11-7). Proteínas adicionais — **involucrina**, **pequenas proteínas ricas em prolina** (**SPRs**) e **loricrina** — são unidas por ligações cruzadas por várias transglutaminases e reforçam o envoltório celular cornificado imediatamente abaixo da membrana plasmática. Do lado de fora da célula, um complexo de lipídios liberados por grânulos lamelares une-se ao envoltório celular por ligações cruzadas, formando um **complexo do envoltório celular cornificado composto**.

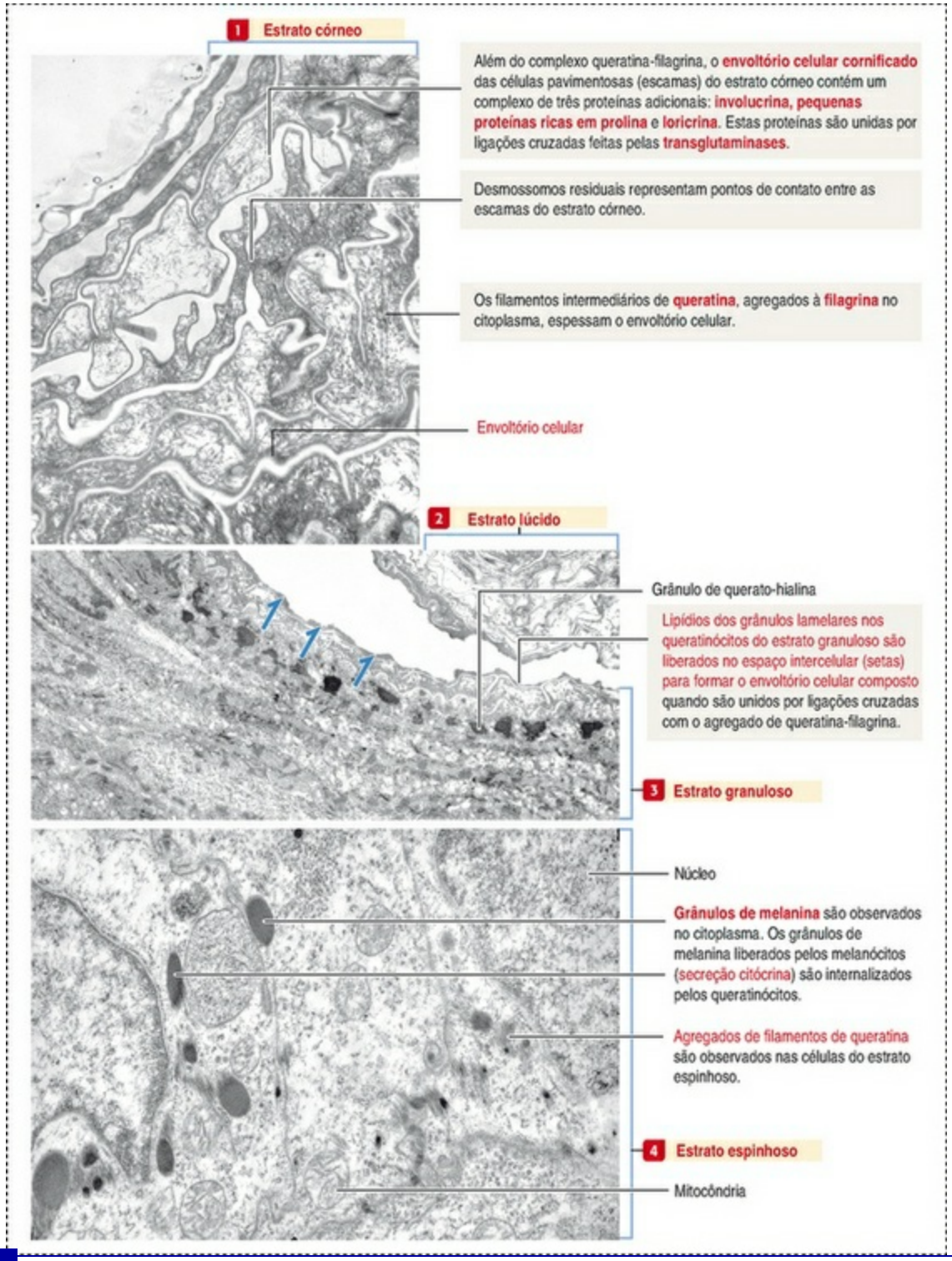


Figura 11-7 Queratinócitos

Em resumo, os queratinócitos do estrato córneo apresentam uma matriz de queratina-filagrina envolvida pelo complexo involucrina-SPRs-loricrina que dá elasticidade e resistência mecânica. Lipídios insolúveis extracelulares, unidos por ligações cruzadas à involucrina, tornam a membrana celular impermeável a líquido (barreira de permeabilidade). Veja o **Quadro 11-A**.

Quadro 11-A Doenças do envoltório celular cornificado

• Cerca de 50% dos pacientes com **ictiose lamelar** (do grego *icthys*, peixe; *osis*, condição) apresentam mutações no **gene**

da *transglutaminase-1*. Os indivíduos afetados exibem espessa camada córnea compactada, semelhante ao colódio (secura e descamação da pele ao nascimento). Essa doença é causada por ligações cruzadas defeituosas das proteínas da membrana plasmática das células queratinizadas da camada córnea.

- A **síndrome de Vohwinkel** e a **eritroqueratodermia simétrica progressiva** são causadas pelos defeitos na **loricrina**. Observa-se hiperceratose (aumento na espessura do estrato córneo) das palmas e plantas.
- A **ictiose ligada ao cromossomo X** é uma doença autossômica recessiva associada a um defeito do metabolismo lipídico. Espessas escamas escuras nas palmas e plantas, bem como opacidades na córnea são causadas por um defeito na enzima esteroide-sulfatase. O acúmulo de sulfato de colesterol no espaço extracelular do estrato córneo impede a descamação e as ligações cruzadas da involucrina à camada lipídica extracelular. **O sulfato de colesterol inibe as proteases envolvidas na descamação**.

Os queratinócitos do estrato córneo, terminalmente diferenciados, são escamas achatadas com um envoltório celular composto altamente resistente. As escamas são descamadas da superfície da epiderme, sendo continuamente substituídas por queratinócitos dos estratos internos.

Duas características adicionais da epiderme são: (1) a expressão de queratinas específicas nas camadas celulares, observada durante a diferenciação dos queratinócitos (Fig. 11-5), e (2) a presença de **junções de oclusão** e de **desmossomos** na epiderme. A manutenção de matriz tridimensional de queratinócitos aderidos de forma compactada é essencial à natureza protetora da barreira de permeabilidade.

No Capítulo 1, Epitélio, discutimos a estrutura e os componentes das junções de oclusão, desmossomos e filamentos intermediários de queratina, incluindo condições patológicas, tais como as doenças bolhosas, epidermolíticas e proliferativas (**Quadro 11-B**).

Quadro 11-B Distúrbios da queratinização

- **Estrato basal**

Queratinas predominantes: queratinas 5 e 14

Doença: **epidermólise bolhosa simples**

- **Estrato espinhoso**

Queratinas predominantes: queratinas 1 e 10

Doença: **hiperqueratose epidermolítica**

- **Estrato granuloso/estrato córneo**

Queratina predominante: queratina 9 (palmas das mãos e plantas dos pés)

Doença: **queratoderma epidermolítico plantopalmar**

- **Defeitos dos desmossomos**

Desmoplaquinas; caderinas

Doença: **queratoderma estriado palmoplantar estriado**

• **Envoltório celular cornificado (CCE)**

Loricrina e transglutaminase 1 (TGA-1)

Doença: **síndrome de Vohwinkel (loricrina) e eritroderma ictiosiforme congênito (TGA-1)**

• **Metabolismo anormal de lipídios afetando o CCE**

Doença: **síndrome de Sjögren-Larsson**

Melanócitos

Os melanócitos são células dotadas de prolongamentos localizadas no estrato basal da epiderme (Fig. 11-8; Fig. 11-3). Os melanócitos derivam dos **melanoblastos**, células precursoras que migram da **crista neural**.

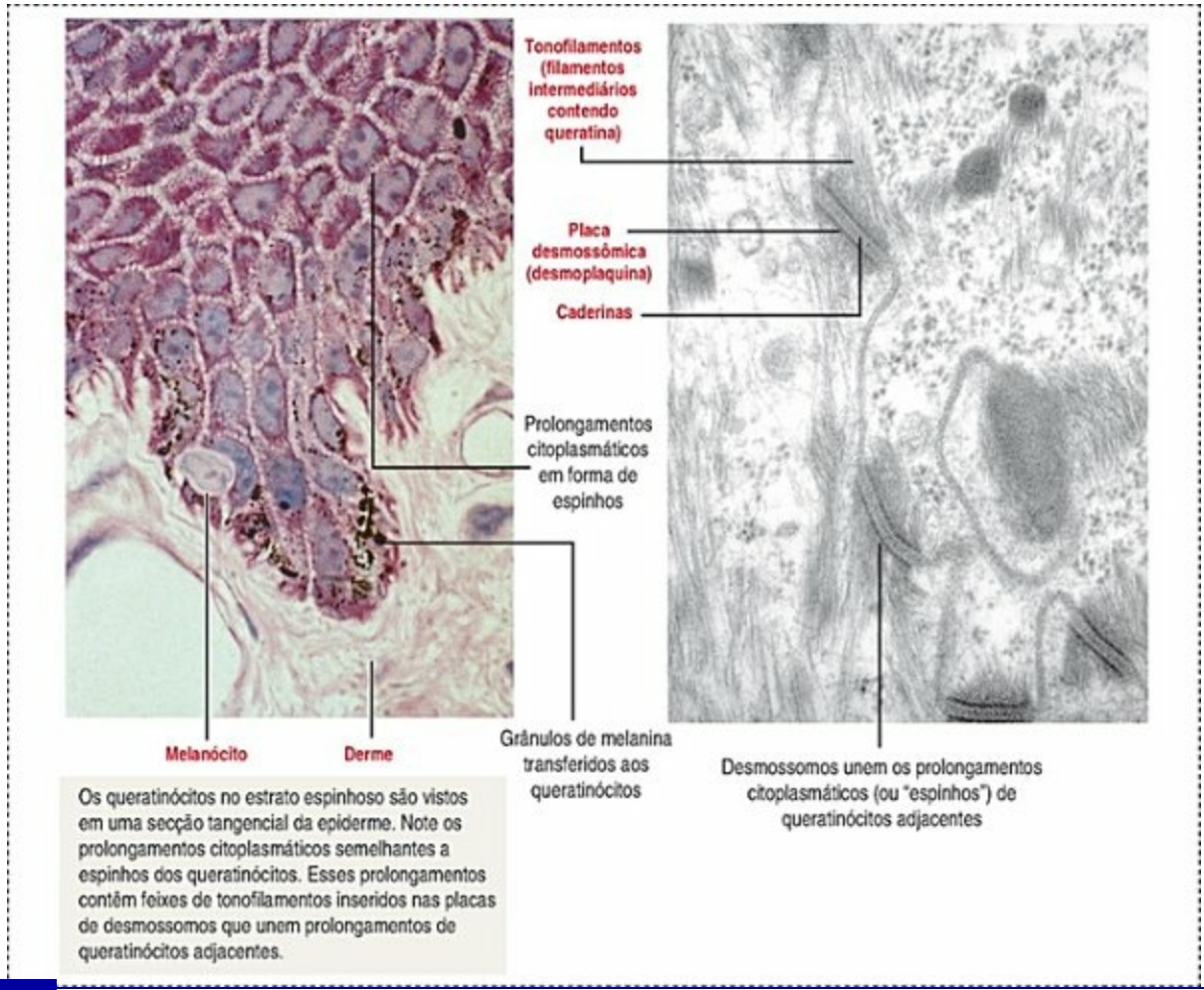


Figura 11-8 Melanócitos, derivados da crista neural, proporcionam a pigmentação e a proteção da pele

O desenvolvimento do melanoblasto em melanócito é controlado pelo ligante do **fator de célula-tronco**, que interage com o **receptor c-kit**, uma tirosina quinase ligada à membrana. O desenvolvimento dos mastócitos, de células germinativas primordiais e das células-tronco hematopoéticas é também dependente da interação do fator de célula-

tronco com o receptor c-kit.

Os melanócitos penetram na epiderme em desenvolvimento e permanecem como células independentes, sem se unir, através dos desmossomos, aos queratinócitos em diferenciação. A renovação dos melanócitos é mais lenta do que a dos queratinócitos.

Os melanócitos produzem **melanina**, contida nos **melanossomos**, que são transferidos aos queratinócitos adjacentes através de seus prolongamentos ramificados chamados **dendritos dos melanócitos,** e são liberados por secreção citócrina (Fig. 11-9; **Quadro 11-C**).

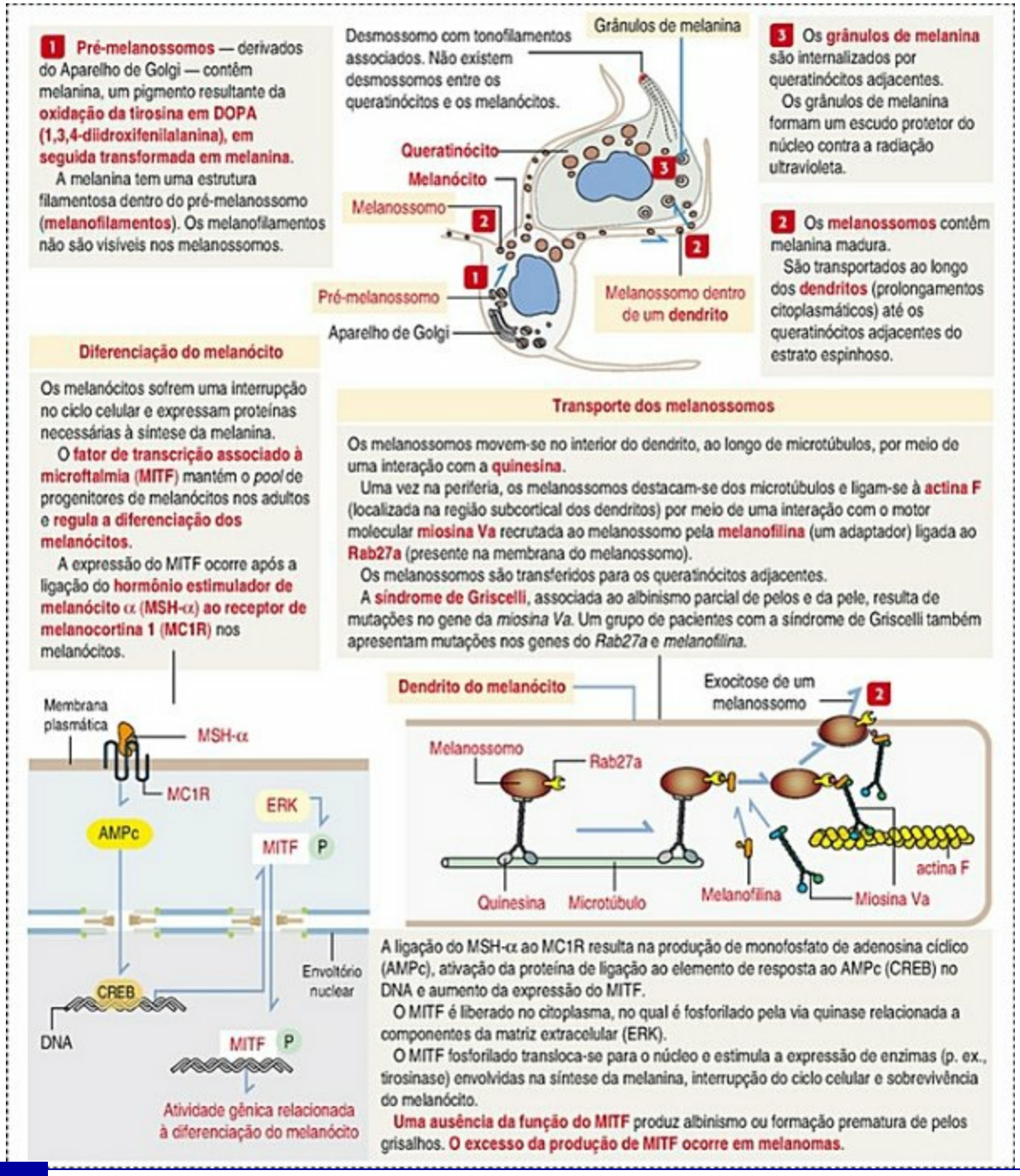


Figura 11-9 Síntese e transporte de melanina dos melanócitos para os queratinócitos

Quadro 11-C Diferenciação dos melanócitos

- O processo de diferenciação dos melanócitos é regulado pelo **MITF**, o qual tem duas funções importantes: (1) interromper o ciclo celular dos melanócitos e (2) estimular a expressão dos genes que codificam as proteínas envolvidas na produção da melanina.
- A ligação do MSH-α ao MC1R estimula a produção de AMPc, que ativa a expressão do gene do MITF, após se ligar ao CREB. O MITF transloca para o citoplasma do melanócito, é fosforilado pela via ERK, retorna para o núcleo e aumenta a expressão das proteínas para interromper o ciclo celular do melanócito, estender a sobrevida da célula e produzir melanina.
- **A superexpressão do MITF ocorre em pacientes com melanoma**, o qual representa 4% dos tumores malignos da pele, sendo responsável por 80% das mortes por câncer de pele. Pacientes com superexpressão do MITF têm prognóstico clínico negativo e geralmente são resistentes à quimioterapia. A inibição da função do MITF é um alvo desejável para o tratamento do melanoma.

A melanina é inicialmente armazenada em **pré-melanossomos** revestidos por membrana e derivados do Aparelho de Golgi. A melanina é produzida pela oxidação da **tirosina** em **3,4-diidroxifenilalanina** (**DOPA**) pela enzima **tirosinase**. A DOPA é, em seguida, transformada em melanina, que se acumula nos **melanossomos**, grânulos de melanina maduros distribuídos ao longo dos dendritos do melanócito.

A secreção citócrina é precedida pelo transporte dos melanossomos ao longo dos **microtúbulos** citoplasmáticos, pela proteína motora **quinesina**. Em seguida, os melanossomos são transferidos para uma rede de trilhas de actina F localizada abaixo da membrana plasmática. O transporte dos melanossomos ocorre quando a **melanofilina**, um proteína adaptadora, liga-se à **Rab27a**, uma proteína inserida na membrana do melanossomo. A **miosina Va**, um motor molecular associado à molécula actina F, liga-se ao complexo melanofilina-Rab27a e transporta o melanossomo até a membrana plasmática. A melanina liberada por exocitose é capturada pelos queratinócitos adjacentes e internalizada por endocitose. As características moleculares da miosina V não convencional são discutidas no Capítulo 1, Epitélio.

Além dos melanócitos, células produtoras de melanina estão presentes no **plexo coroide**, na **retina** e no **corpo ciliar do olho**. O **albinismo** resulta da incapacidade das células em produzir melanina. A **síndrome de Griscelli** é determinada por mutações no gene da *miosina Va*. Os pacientes com a síndrome de Griscelli têm cabelo acinzentado, albinismo parcial, defeitos neurológicos ocasionais e imunodeficiência (decorrente de um defeito no transporte vesicular e da secreção em células T citolíticas). Alterações similares na pigmentação são determinadas por mutações nos genes da *Rab27a* e da *melanofilina*.

Células de Langerhans (células dendríticas)

As células de Langerhans são células derivadas da medula óssea presentes na epiderme

como sentinelas envolvidas nas respostas imunológicas, em particular na apresentação dos antígenos às células T (Fig. 11-10).

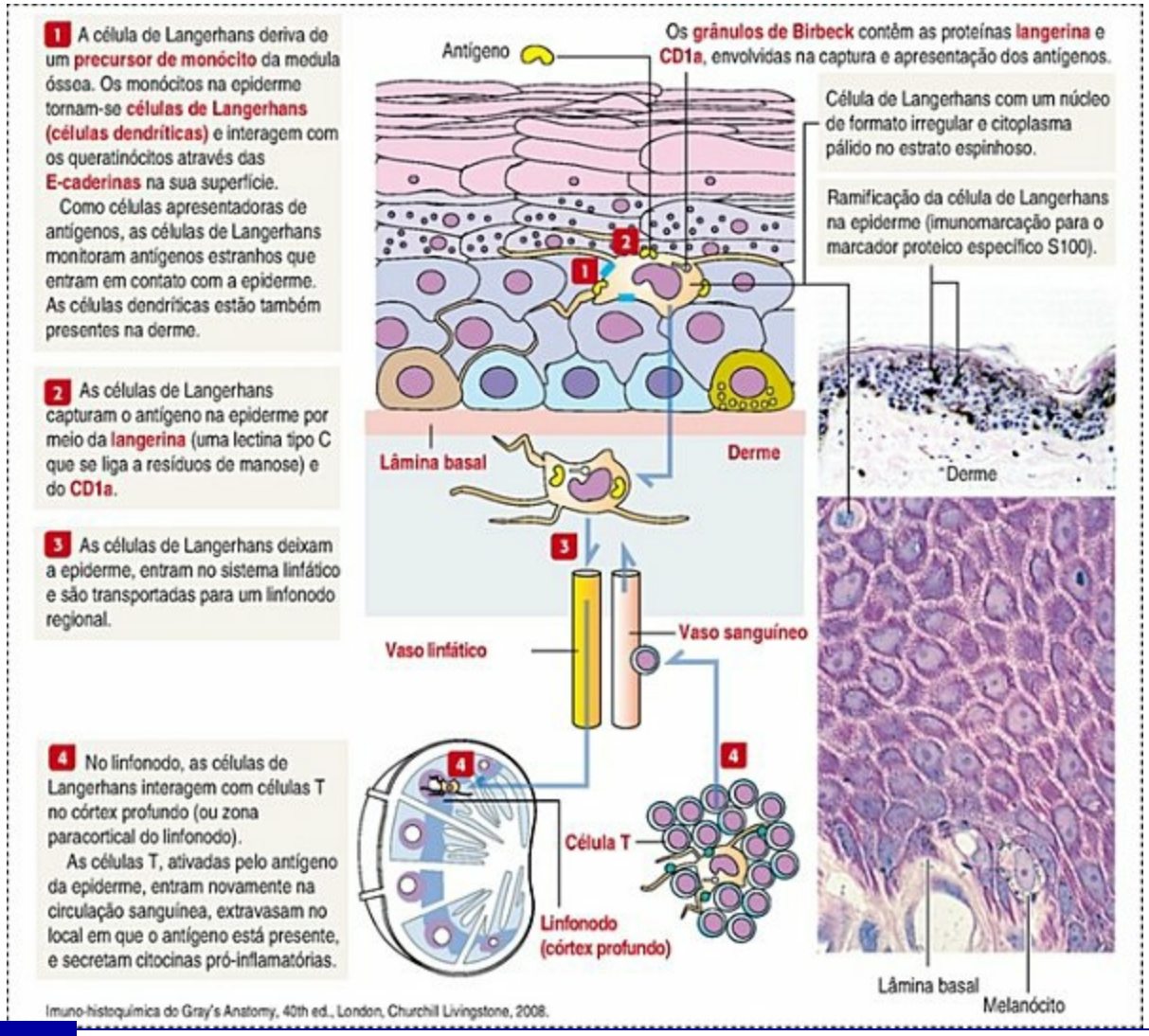


Figura 11-10 Célula de Langerhans, uma célula dendrítica apresentadora de antígenos da epiderme

Contendo um antígeno epidérmico, as células de Langerhans penetram nos vasos linfáticos na derme e migram para os linfonodos regionais, onde interagem com as células T do córtex profundo (zona da célula T). As células T, ativadas pelo antígeno epidérmico, entram na circulação sanguínea, alcançam o local no qual o antígeno epidérmico está presente e liberam citocinas pró-inflamatórias com o objetivo de neutralizar o antígeno.

Da mesma forma que os melanócitos, as células de Langerhans têm prolongamentos citoplasmáticos (células dendríticas) que se estendem entre os queratinócitos do estrato espinhoso sem estabelecer contato por meio de desmossomos, mas associados aos queratinócitos por meio da **E-caderina**. As células de Langerhans expressam **CD1a**, um marcador de superfície celular. O CD1a medeia a apresentação dos antígenos não peptídicos (p. ex., α-galactosilceramida) às células T.

O núcleo das células de Langerhans é indentado, e o citoplasma contém inclusões

características com formato de uma raquete de tênis (**grânulos de Birbeck**) associadas à proteína **langerina**, a qual é uma lectina transmembranar tipo C (cálcio-dependente) que facilita a captura de fragmentos microbianos contendo manose, visando à sua liberação para o compartimento endossômico.

As células de Langerhans usam o CD1a e a langerina para deflagrar as respostas imunológicas celulares contra o *Mycobacterium leprae*, agente causador da **lepra**, também conhecida como **doença de Hansen**, uma doença neurológica que afeta as extremidades. As células de Schwann produtoras de mielina são os alvos primários. Nos estágios iniciais, os indivíduos afetados têm nódulos na pele da face e ao longo do corpo, seguidos por paralisia ou perda de sensação nas áreas afetadas, e eventualmente perda dos dedos das mãos e dos pés. A cegueira ocorre em estágios avançados da doença. A terapia com vários medicamentos, como rifampicina, clofazimina e dapsone, pode ser usada para o tratamento dos casos de lepra.

Células de Merkel

As células de Merkel assemelham-se a queratinócitos modificados, são encontradas no estrato basal e numerosas nas pontas dos dedos. Constituem **células mecanorreceptoras** unidas aos queratinócitos adjacentes por desmossomos e estão em contato com uma fibra nervosa mielínica aferente que se projeta da derme para a epiderme. A fibra nervosa torna-se amielínica após ultrapassar a lâmina basal da epiderme e expande-se em uma terminação sensitiva em forma de placa, a **placa nervosa**, em contato com a célula de Merkel (Fig. 11-3).

O núcleo tem formato irregular, e o citoplasma contém **grânulos** em abundância, provavelmente neurotransmissores.

DERME

A derme é formada por duas camadas sem limites distintos: (1) a **camada papilar**, consistindo em numerosas papilas que se interdigitam com pregas epidérmicas, formando a junção dermoepidérmica. A interface juncional é estabilizada por hemidesmossomos que ancoram os queratinócitos basais à lâmina basal. O tecido conjuntivo frouxo (fibroblastos, fibras colágenas e delgadas fibras elásticas) confere ancoragem mecânica e nutrição à epiderme sobrejacente; e (2) a **camada reticular**, que contém espessos feixes de fibras colágenas e fibras elásticas grossas.

Os **hemidesmossomos**, no domínio basal dos queratinócitos do estrato basal, unem a epiderme à membrana basal e à camada papilar da derme através de um **complexo filamentos de disco/placa de ancoragem** resumidos na Figura 11-11. Os componentes moleculares e estruturais dos hemidesmossomos são de considerável importância para a

compreensão da causa das **doenças bolhosas** da pele. Discutimos no Capítulo 1, Epitélio, o significado clínico dos hemidesmossomos e dos filamentos intermediários (Figs. 1-36 e 1-37, bem como o **Quadro 11-B**).

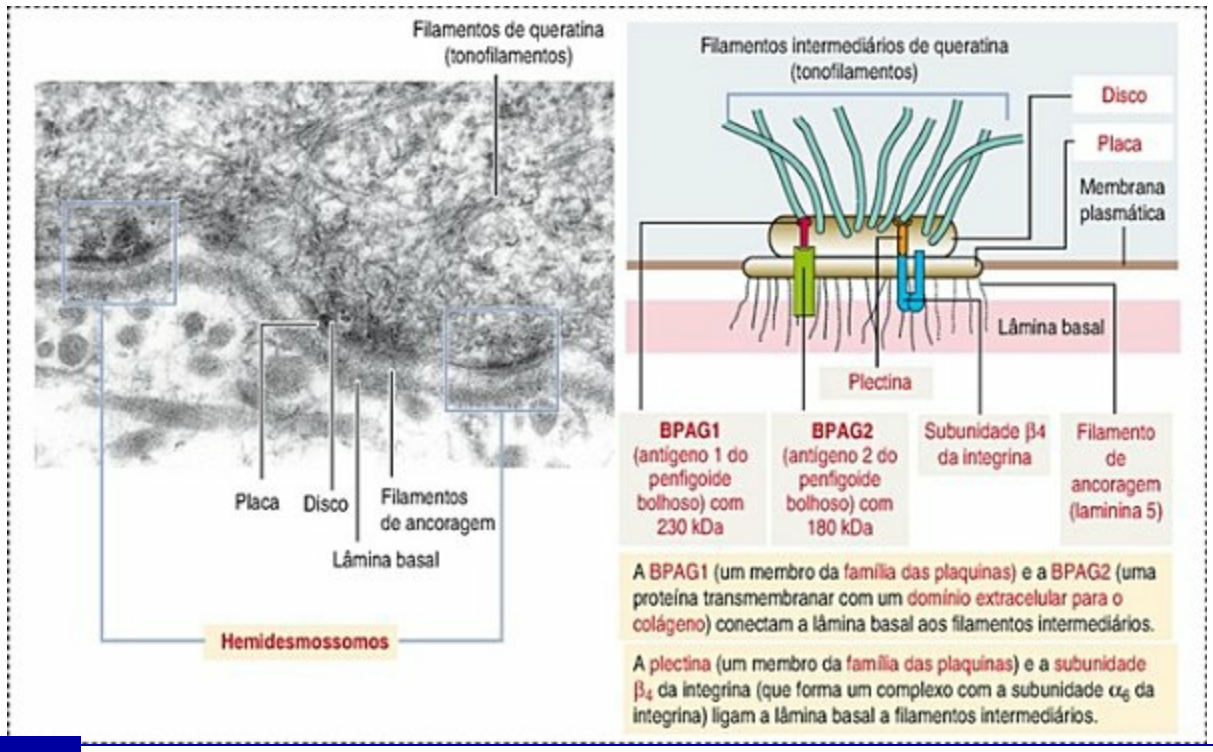


Figura 11-11 Os hemidesmossomos são os alvos de autoanticorpos que causam doenças bolhosas

Os **folículos pilosos**, assim como as **glândulas sudoríparas** e **sebáceas**, são derivados epidérmicos presentes em vários níveis da derme.

SUPRIMENTO SANGUÍNEO E LINFÁTICO

O suprimento vascular cutâneo tem uma função primária: a **termorregulação**. A função secundária é a nutrição da pele e dos anexos cutâneos. A organização dos vasos sanguíneos permite a rápida modificação do fluxo sanguíneo de acordo com a necessidade de perda ou de conservação de calor.

Três redes interconectadas são encontradas na pele (Fig. 11-12):

1. O **plexo subpapilar**, correndo ao longo da camada papilar da derme.
2. O **plexo cutâneo**, observado no limite das camadas papilar e reticular da derme.
3. O **plexo hipodérmico** ou **subcutâneo**, presente na hipoderme ou no tecido adiposo subcutâneo.

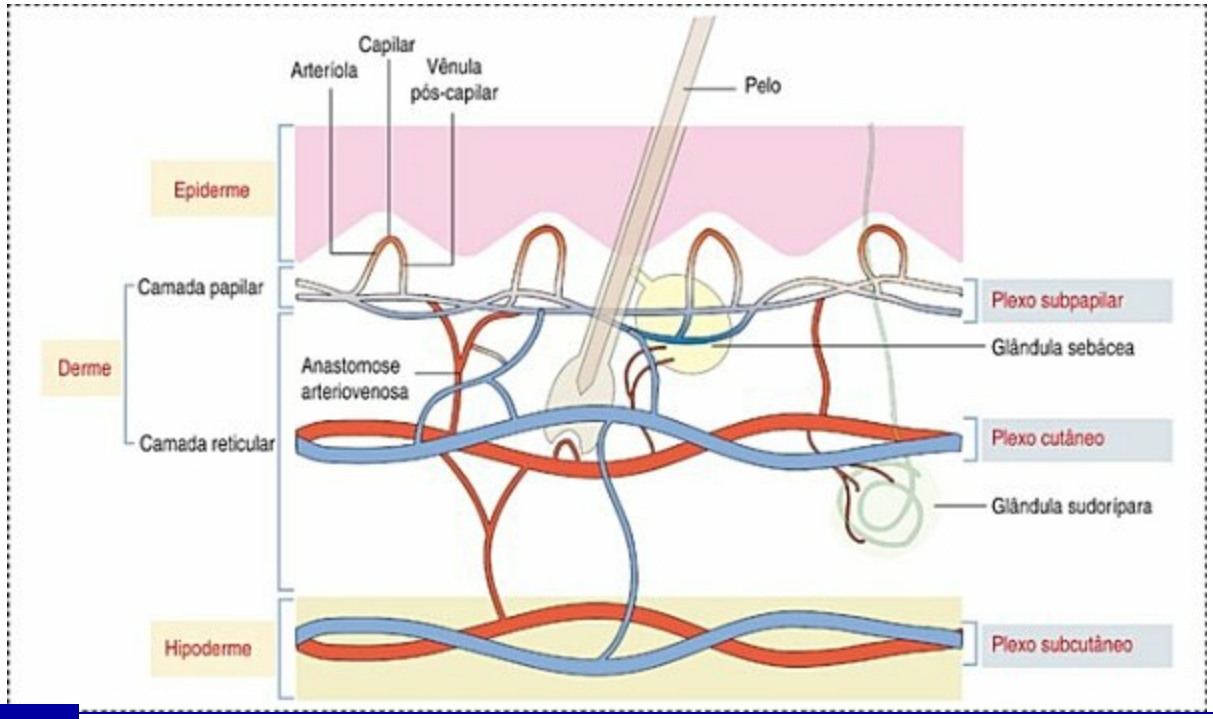


Figura 11-12 Suprimento sanguíneo para a pele

O plexo subpapilar dá origem às alças únicas de capilares dentro de cada papila dérmica. O sangue venoso do plexo subpapilar é drenado por veias do plexo cutâneo.

As ramificações dos plexos hipodérmico e cutâneo nutrem o tecido adiposo da hipoderme, as glândulas sudoríparas e os segmentos profundos dos folículos pilosos.

As **anastomoses arteriovenosas** (desvios) entre a circulação arterial e a venosa desviam-se da rede capilar, sendo comuns nas regiões reticular e hipodérmica das extremidades (mãos, pés, orelhas, lábios e nariz), bem como desempenham um papel na termorregulação do corpo. Os desvios vasculares, sob controle vasomotor autônomo, restringem o fluxo através dos plexos superficiais para reduzir a perda de calor, garantindo a circulação sanguínea cutânea profunda. Em algumas áreas do corpo (p. ex., na face), a circulação sanguínea cutânea é também afetada pelo estado emocional.

Uma forma especial de desvio arteriovenoso que ocorre na periferia é o **glomo**, o qual consiste em um canal com revestimento endotelial envolvido por células cúbicas típicas do glomo e rico suprimento nervoso.

Os vasos linfáticos são espaços em fundo cego revestidos por células endoteliais e localizados abaixo da camada papilar da derme, coletando líquido intersticial para a devolução à circulação sanguínea. Eles também transportam as células de Langerhans até os linfonodos regionais.

Significado clínico: doenças vasculares

As doenças vasculares locais e generalizadas afetam a rede vascular cutânea. As **púrpuras** não inflamatórias (extravasamento de sangue na derme a partir de pequenos vasos) podem ser pequenas (**petéquias**; menos de 3 mm de diâmetro) ou maiores

(**equimoses**). Distúrbios da coagulação, doenças das hemácias (anemia falciforme) e traumatismos são as causas mais comuns.

A **urticária** aguda é uma reação transitória causada pelo aumento da permeabilidade vascular associado ao edema na derme. No Capítulo 4, Tecido Conjuntivo, discutimos o mecanismo de degranulação dos mastócitos e a liberação de histamina como determinantes. A **vasculite** abrange um grupo de alterações nas quais existem inflamação e dano às paredes dos vasos sanguíneos. A maioria dos casos de vasculite cutânea afeta pequenos vasos, predominantemente as vênulas.

RECEPTORES SENSORIAIS

Três categorias de receptores sensoriais estão presentes na pele e em outros órgãos (Fig. 11-13): (1) **exteroceptores**, (2) **proprioceptores** e (3) **interoceptores**.

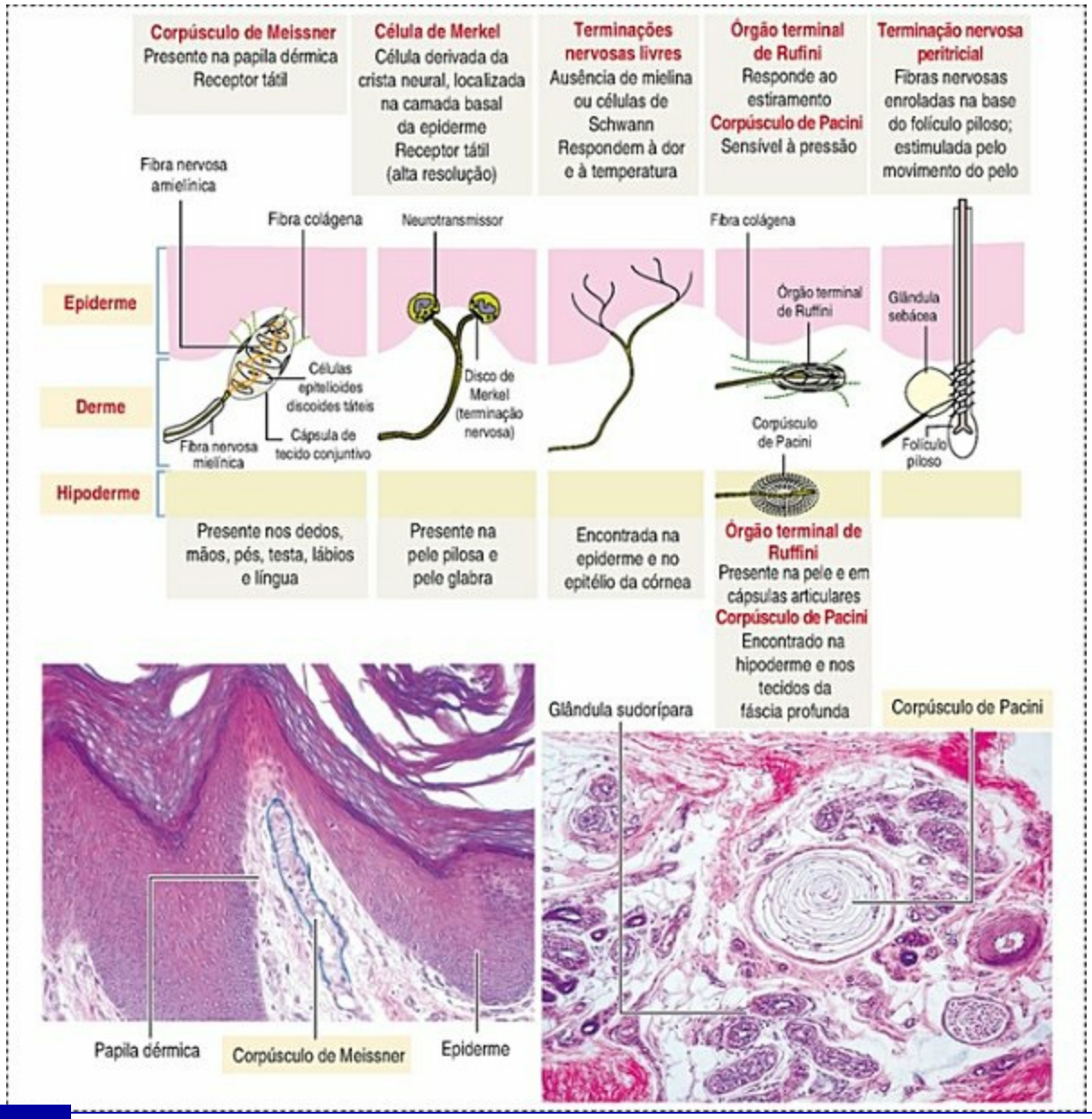


Figura 11-13 Receptores sensoriais da pele

Os **exteroceptores** fornecem informações sobre o ambiente externo. Os **proprioceptores** estão localizados nos músculos (fusos neuromusculares), tendões e cápsulas articulares, fornecendo informações sobre a posição e o movimento do corpo. Os **interoceptores** fornecem informação sensorial dos órgãos internos do corpo.

Outra classificação dos receptores sensoriais baseia-se no **tipo de estímulo** ao qual o receptor responde: (1) **mecanorreceptores**, (2) **termorreceptores** e (3) **nociceptores**.

Os **mecanorreceptores** respondem à deformação mecânica do tecido ou do próprio receptor (p. ex., estiramento, vibração, pressão e toque). Os mecanorreceptores abrangem os exteroceptores e os proprioceptores.

Os **termorreceptores** respondem ao calor e ao frio.

Os **nociceptores** (ou receptores da dor) respondem ao estímulo da dor. A pele e o tecido subcutâneo contêm receptores que respondem a estímulos, como **toque**, **pressão**, **calor**, **frio** e **dor**.

O mais simples mecanorreceptor é a **terminação nervosa desnuda**, que não apresenta uma cobertura de mielina. As terminações nervosas desnudas são encontradas na **epiderme** da pele e na **córnea** do olho. As terminações nervosas desnudas respondem à sensação da luz e ao estímulo do toque.

O segundo tipo de mecanorreceptor é o **disco de Merkel**, cuja terminação nervosa discrimina toques e forma uma estrutura discoide achatada que adere à **célula de Merkel** encontrada no estrato basal da epiderme.

O terceiro tipo de mecanorreceptor consiste em dois **receptores encapsulados**: (1) o **corpúsculo de Meissner** e (2) o **corpúsculo de Pacini**.

O corpúsculo de Meissner é encontrado nas papilas dérmicas e representa a metade dos receptores táteis dos dedos e das mãos. Esse receptor é bem-adaptado à detecção das formas e das texturas durante o toque.

O corpúsculo de Pacini é encontrado na hipoderme ou na derme profunda. Responde aos estímulos vibratórios transitórios e é o receptor para a pressão profunda.

O quarto tipo é a **terminação nervosa peritricial**, muito sensível, enovelada ao redor da base e da haste do folículo piloso. O movimento do pelo é suficiente para estimular a terminação nervosa desse receptor.

HIPODERME (FÁSCIA SUPERFICIAL)

A hipoderme, ou camada subcutânea da pele, é a continuação mais profunda da derme, sendo formada por tecido conjuntivo frouxo e células adiposas que formam uma camada de espessura variável, dependendo da sua localização corporal.

A hipoderme facilita a mobilidade da pele, e o tecido adiposo contribui para o isolamento térmico e o armazenamento de energia metabólica, bem como atua como um amortecedor de choques. A hipoderme contém músculos na cabeça e no pescoço (p. ex.,

o platisma). Nenhum tecido adiposo é encontrado na porção subcutânea das pálpebras, do clitóris ou do pênis.

ANEXOS CUTÂNEOS: PELO

Durante o desenvolvimento, a epiderme e a derme interagem para desenvolver as glândulas sudoríparas e os anexos, como os pelos. O primórdio de um folículo piloso (chamado de **brotamento do folículo piloso**) forma-se como um agregado de células na camada basal da epiderme, induzido pela sinalização de moléculas derivadas dos fibroblastos do mesoderma da futura derme.

À medida que os aglomerados de células epidérmicas basais se estendem até a derme, os fibroblastos dérmicos formam um pequeno nódulo (chamado de **papila dérmica**) abaixo do brotamento do folículo piloso. A papila dérmica projeta-se para o centro do brotamento do folículo piloso, cujas células se dividem e se diferenciam para formar a haste do pelo queratinizada. Os melanócitos presentes no brotamento do pelo produzem e transferem a melanina para a haste do pelo.

A dilatação bulbosa (chamada de **bulbo folicular**), na porção lateral do brotamento, contém células-tronco — **queratinócitos clonogênicos** —, as quais podem migrar e regenerar a haste do pelo, a epiderme e as glândulas sebáceas (Fig. 11-14) em resposta aos sinais morfogenéticos.

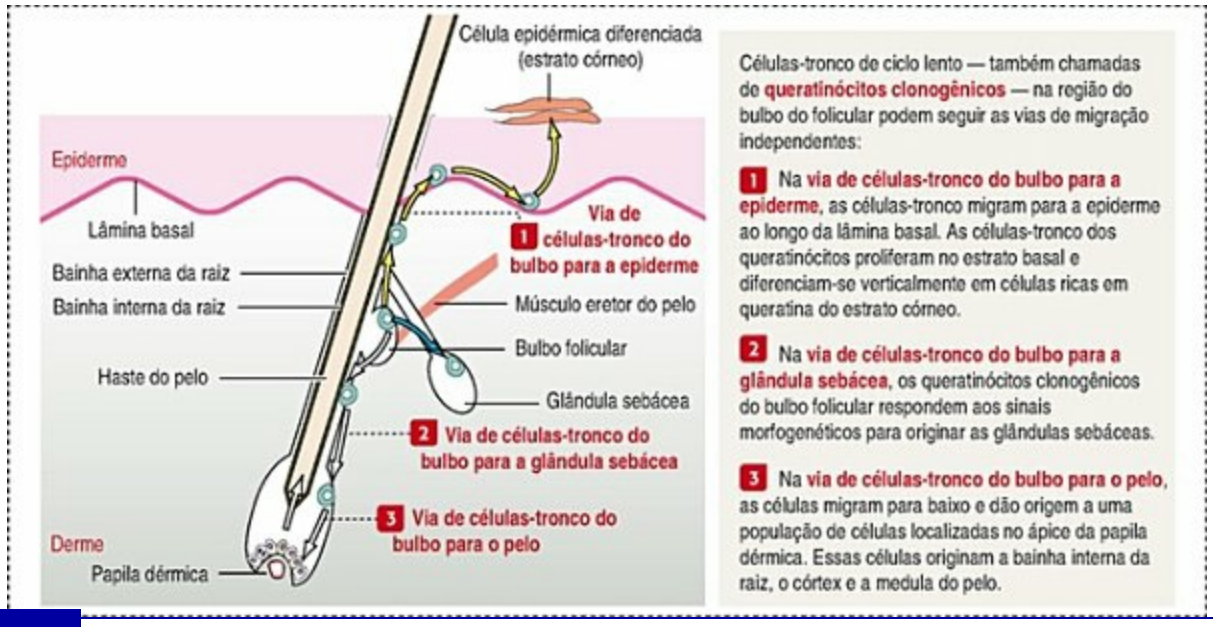


Figura 11-14 As vias migratórias das células-tronco dos queratinócitos

Os primeiros pelos no embrião humano são finos, não pigmentados e espaçados uns dos outros, sendo chamados de **lanugo**. Eles são perdidos antes do nascimento e substituídos por pelos curtos e sem cor, denominados **velos**. Os pelos terminais substituem os velos, que permanecem apenas nas chamadas áreas do corpo sem pelos (tais como na testa dos adultos e nas axilas das crianças).

Os **folículos pilosos** são invaginações tubulares da epiderme responsáveis pelo crescimento do pelo, constantemente renovados, alternando as fases de crescimento (**anagênica**) regressão (**catagênica**) e repouso (**telogênica**).

Cada folículo piloso é constituído por duas partes (Fig. 11-15): (1) a **haste do pelo** e (2) o **bulbo piloso**.

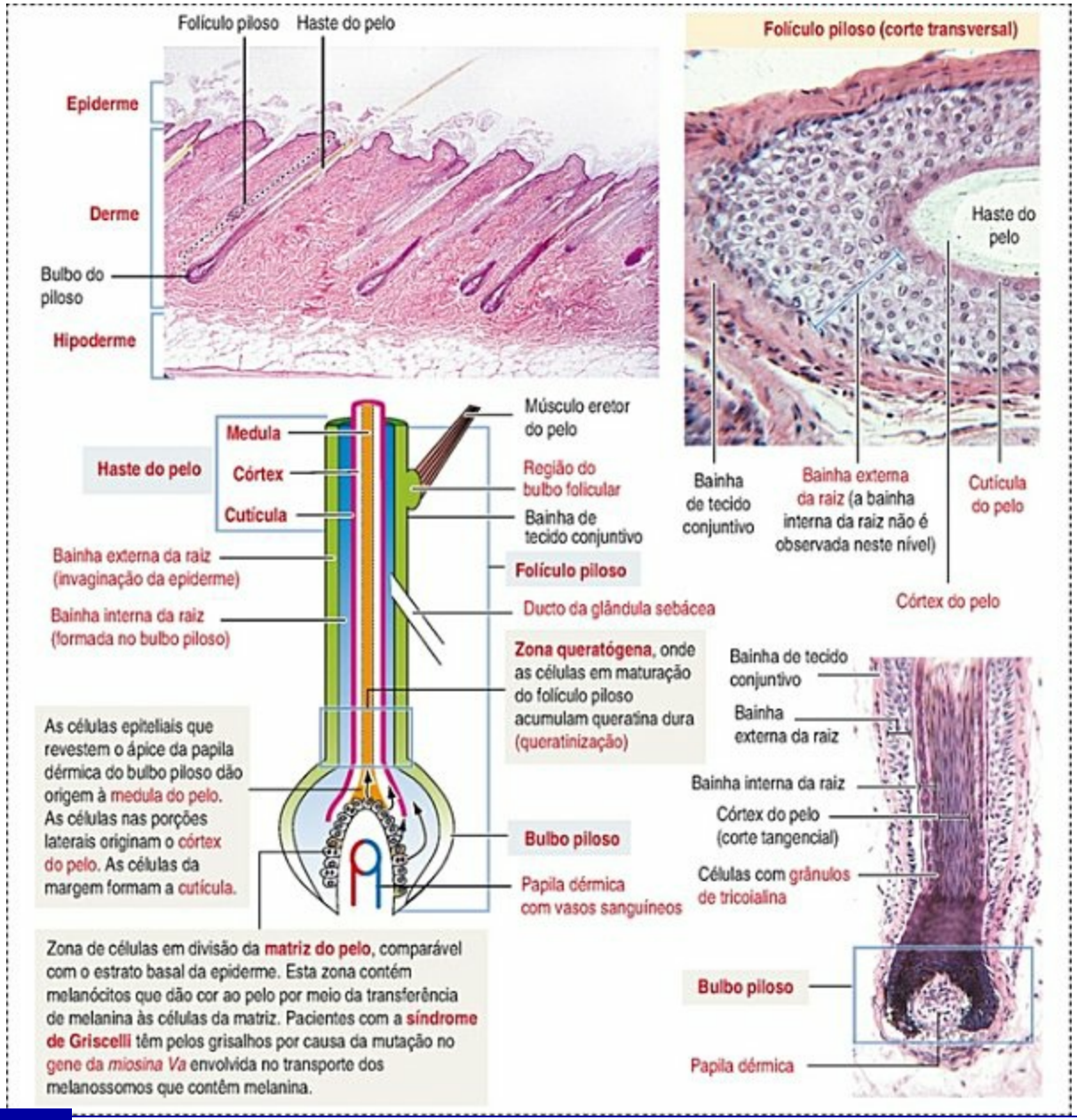


Figura 11-15 Estrutura do folículo piloso

A haste do pelo é uma estrutura filamentosa queratinizada presente em quase toda a superfície corporal, exceto na pele espessa das palmas e plantas, nas laterais dos dedos e nos mamilos, bem como na glande do pênis e do clitóris, entre outros. Um corte transversal da haste de um pelo espesso mostra três zonas concêntricas contendo células queratinizadas: (1) a **cutícula**, (2) o **córtex** e (3) a **medula** (a última está ausente nos pelos finos). A haste consiste em **queratina dura**.

O **bulbo piloso** é a porção final expandida do folículo piloso invaginado. Um eixo

de tecido conjuntivo vascularizado (**papila dérmica**) projeta-se para dentro do bulbo piloso.

A haste do pelo é circundada por (1) uma **bainha externa da raiz**, uma invaginação da epiderme; e (2) uma **bainha interna da raiz** (ou **bainha folicular interna**), originada do bulbo piloso (a **matriz do pelo**) e constituída por três camadas de células contendo **queratina mole** (que de fora para dentro são as camadas de Henle, Huxley e a cutícula da parte interna da bainha da raiz, adjacente à cutícula da haste do pelo).

A queratinização do pelo e da bainha interna da raiz ocorre na região chamada de **zona queratogênica**, a zona de transição entre as células epidérmicas em maturação e a queratina dura. A bainha externa da raiz não é derivada do bulbo piloso.

O folículo piloso é envolvido por uma camada de tecido conjuntivo e está associado ao **músculo eretor do pelo**, um feixe de fibras musculares lisas dispostas obliquamente ao folículo piloso e aderido ao **bulbo piloso**. O **sistema nervoso autônomo** controla o músculo eretor do pelo, que se contrai durante situações de medo, emoções fortes e baixas temperaturas.

O folículo piloso está associado a **glândulas sebáceas**, com seu ducto excretor conectado ao lúmen do folículo piloso. Quando o músculo eretor do pelo se contrai, o pelo torna-se ereto e força a saída de sebo da glândula sebácea para dentro do lúmen do folículo piloso.

A cor do pelo depende da quantidade e distribuição de melanina na haste do pelo. Poucos melanossomos são encontrados no pelo loiro. Poucos melanócitos são vistos nos pelos grisalhos. O pelo vermelho apresenta melanina quimicamente distinta, e os melanossomos são arredondados em vez de elípticos.

Uma estrutura não observada em cortes histológicos de pelos é a constituída pelas **terminações nervosas peritriciais** localizadas ao redor da base do folículo piloso. O nervo é estimulado pelo movimento do pelo (Fig. 11-13).

Discutimos anteriormente, neste capítulo, a participação da miosina Va no transporte dos melanossomos contendo melanina até os queratinócitos (chamados de **células da matriz** no bulbo piloso) e a ausência da pigmentação em pacientes com a **síndrome de Griscelli,** causada por mutações nos genes da *miosina Va*, *Rab27a* e *melanofilina*.

Células-tronco do queratinócito e folículo piloso

A epiderme é contígua com a bainha externa da raiz do folículo piloso, uma estrutura responsável pelo desenvolvimento da haste do pelo. Quando a epiderme é perdida em pacientes com queimaduras graves, as **células-tronco dos queratinócitos** migram para cima, a partir do **bulbo folicular**, a fim de restabelecer a **epiderme** por meio do repovoamento do estrato basal com células altamente proliferativas e novas (Fig. 11-

14). Estas células-tronco podem originar os **folículos pilosos** e as **glândulas sebáceas**.

Existem dois tipos de via de sinalização que estimulam a entrada das células-tronco na via de diferenciação epidérmica: (1) a **via de sinalização Wnt** (*wingless*, relacionado à ausência de asas no modelo de *Drosophila* sp.) e (2) a **via de sinalização Notch**. A via de sinalização Wnt é importante na morfogênese do folículo piloso. A via de sinalização Notch estimula a diferenciação epidérmica pós-natal.

Durante a embriogênese, a via da **proteína morfogenética óssea** (**BMP, *bone morphogenetic protein***) promove a diferenciação do ectoderma até um destino para a formação de células epidérmicas.

GLÂNDULAS

As glândulas da pele são (1) as **glândulas sebáceas** (Fig. 11-16), (2) as **glândulas sudoríparas** (glândulas sudoríparas écrinas e apócrinas) (Figs. 11-17 e 11-18) e (3) as **glândulas mamárias**. A glândula mamária é discutida no Capítulo 23, Fertilização, Placentação e Lactação.

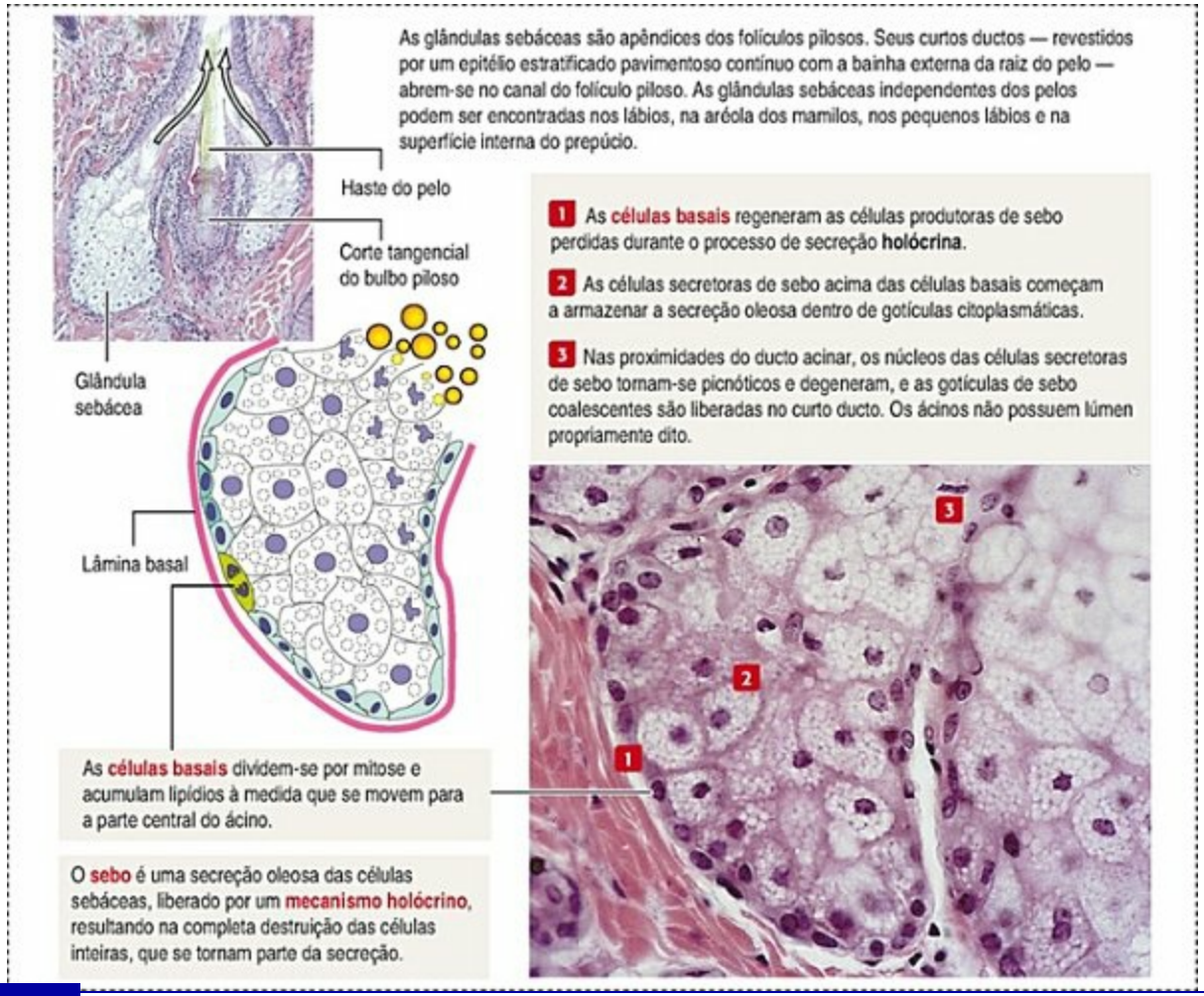


Figura 11-16 Glândula sebácea: secreção holócrina

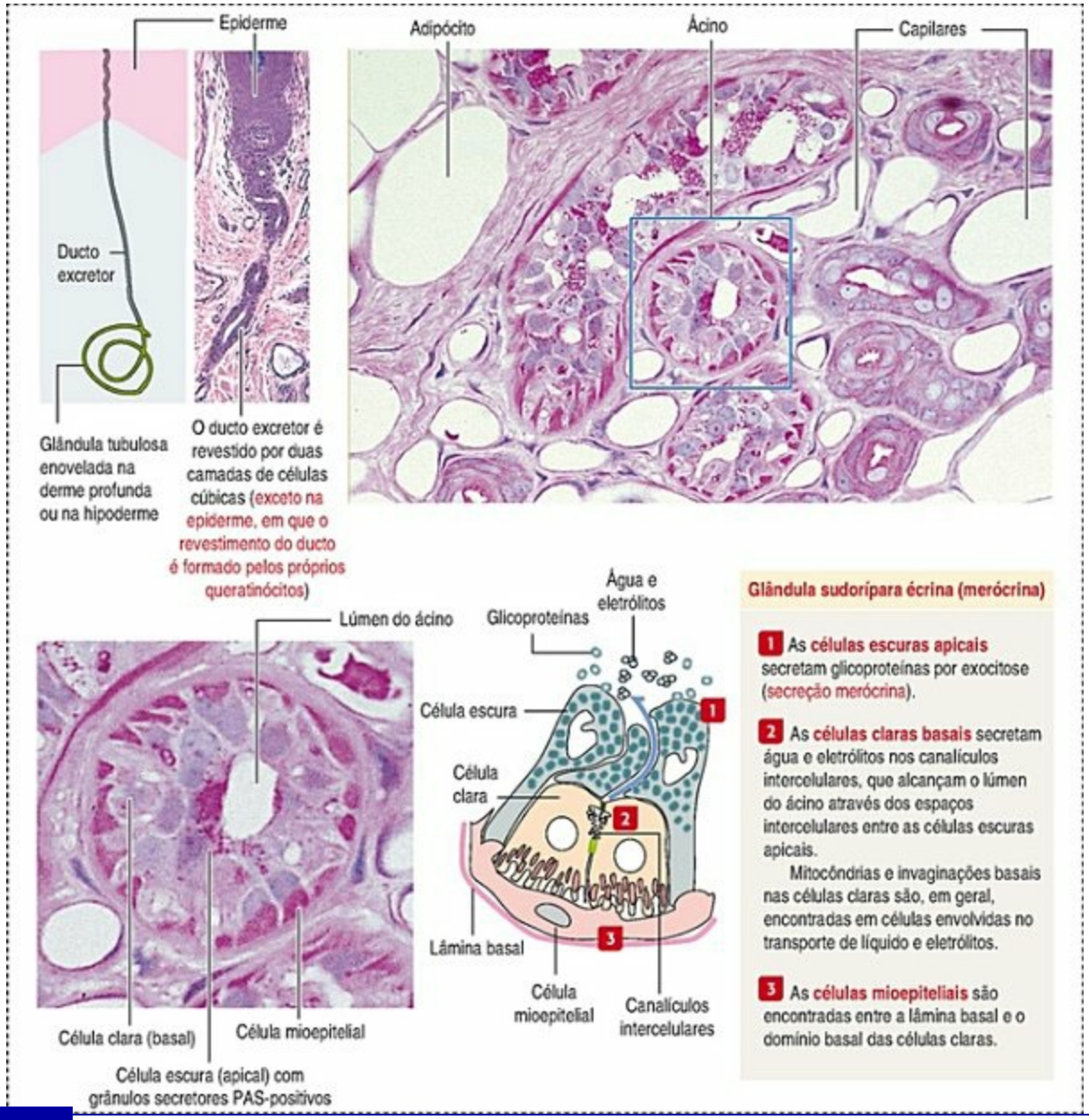


Figura 11-17 Glândulas sudoríparas écrinas: secreção merócrina

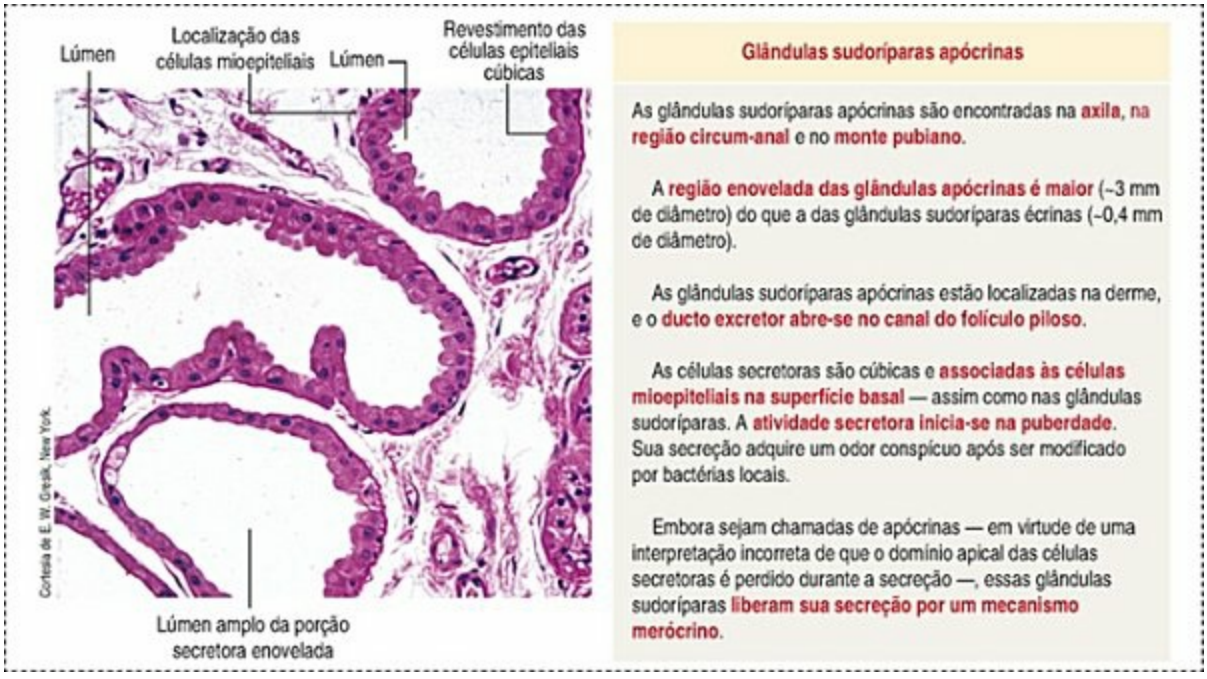


Figura 11-18 Glândulas sudoríparas apócrinas: secreção merócrina

A **glândula sebácea** é uma **glândula alveolar simples holócrina** que se distribui por toda a pele, exceto nas palmas das mãos e plantas dos pés. A **porção secretora** da glândula sebácea encontra-se na **derme**, e o **ducto excretor abre-se no colo** (**região intermediária**) **do folículo piloso**. As glândulas sebáceas podem ser independentes dos pelos e abrem-se diretamente na superfície da pele dos lábios, nos cantos da boca, na glande do pênis, nos lábios menores e nos mamilos.

A porção secretora da glândula sebácea é constituída por grupos de alvéolos conectados ao ducto excretor por um curto dúctulo. Cada alvéolo é revestido por células que lembram adipócitos multiloculares contendo muitas gotículas lipídicas pequenas. O ducto excretor é revestido por um epitélio estratificado pavimentoso contínuo com a bainha externa da raiz do pelo e da epiderme (camada de Malpighi). A secreção oleosa da glândula (**sebo**) é liberada na superfície do pelo e da epiderme.

Glândulas sudoríparas

Existem dois tipos de glândulas sudoríparas: (1) **glândulas sudoríparas écrinas** (**merócrinas**) (Fig. 11-17) e (2) **glândulas sudoríparas apócrinas** (Fig. 11-18).

A **glândula sudorípara écrina** é uma **glândula tubulosa enovelada simples** com a função de **controlar a temperatura corporal**. As glândulas sudoríparas écrinas são inervadas por **fibras nervosas colinérgicas**. A **porção secretora** da glândula sudorípara écrina (Fig. 11-17) é um tubo enovelado composto por três tipos celulares: (1) **células claras**, (2) **células escuras** e (3) **células mioepiteliais**.

As **células claras** são separadas umas das outras por **canalículos intercelulares**, apresentam um domínio basal com invaginações e muitas mitocôndrias, estão apoiadas sobre uma lâmina basal e secretam a maior parte da água e dos eletrólitos (principalmente Na^+ e Cl^-) do suor.

As **células escuras** estão apoiadas sobre as células claras e secretam glicoproteínas.

As **células mioepiteliais** são encontradas entre a lâmina basal e as células claras.

A **porção excretora** da glândula sudorípara écrina é revestida por uma **bicamada de células cúbicas** que reabsorvem parcialmente o NaCl e a água sob a influência da **aldosterona**. A reabsorção do NaCl pelo ducto excretor é deficiente em pacientes com fibrose cística (ver a próxima seção). O ducto segue um **trajeto helicoidal** quando se aproxima da epiderme e se abre em sua superfície em um **poro sudorípar**o. Dentro da epiderme, o ducto excretor perde sua parede epitelial e é envolvido por queratinócitos.

As **glândulas sudoríparas apócrinas** (Fig. 11-18) são enoveladas e ocorrem nas axilas, no monte pubiano e na área circum-anal. As glândulas sudoríparas apócrinas contêm túbulos secretores maiores que os das glândulas sudoríparas écrinas. A porção

secretora está localizada na derme e na hipoderme. O **ducto excretor abre-se no folículo piloso** (em vez de se abrir na epiderme como nas glândulas sudoríparas écrinas). As glândulas sudoríparas apócrinas, funcionais após a puberdade, são inervadas por **fibras nervosas adrenérgicas**.

Dois exemplos especiais de glândulas sudoríparas apócrinas são as **glândulas ceruminosas**, no meato auditivo externo, e as **glândulas de Moll**, na margem das pálpebras.

As glândulas ceruminosas produzem **cerume**, uma secreção pigmentada; o ducto excretor abre-se, juntamente aos ductos das glândulas sebáceas, nos folículos pilosos do meato auditivo externo.

O ducto excretor das glândulas de Moll abre-se na superfície livre da epiderme das pálpebras ou dos cílios.

Significado clínico: glândulas sudoríparas e fibrose cística

A **fibrose cística** é um distúrbio genético do transporte epitelial do Cl^- pela proteína de canal **CFTR** (**regulador de condutância de transmembrana na fibrose cística**), codificada pelo gene da *fibrose cística* localizado no cromossomo 7.

As glândulas exócrinas e o epitélio que reveste os tratos respiratório, gastrointestinal e reprodutor são afetados por uma mutação do CFTR. Infecções pulmonares recorrentes, insuficiência pancreática, esteatorreia, cirrose hepática, obstrução intestinal e infertilidade masculina são características clínicas da fibrose cística.

Os **ductos excretores das glândulas sudoríparas** são revestidos por células epiteliais que contêm o CFTR envolvido no transporte de Cl^- (Fig. 11-19). O canal CFTR abre-se quando um agonista, como a acetilcolina, induz um aumento de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), seguido pela ativação da proteína quinase A, produção de trifosfato de adenosina (ATP) (Cap. 3) e ligação do ATP a dois domínios de ligação de ATP do CFTR.

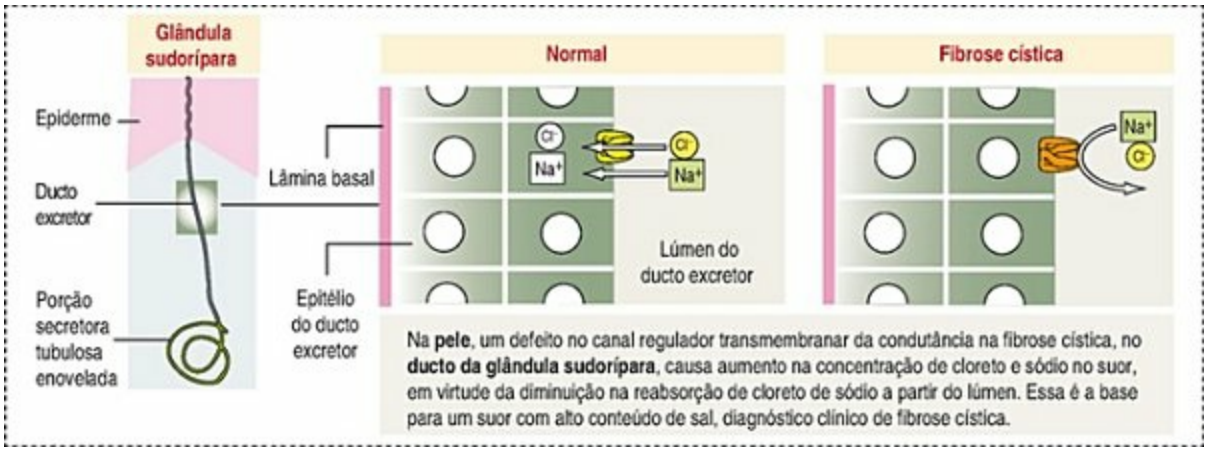


Figura 11-19 Fibrose cística e glândulas sudoríparas

Um defeito no CFTR nos ductos das glândulas sudoríparas leva a uma **diminuição da reabsorção de cloreto de sódio a partir do lúmen**, resultando no **aumento das concentrações de cloreto no suor**.

No epitélio respiratório (Cap. 13, Sistema Respiratório), um defeito no CFTR resulta em **redução ou perda da secreção de cloreto para as vias aéreas**, reabsorção ativa de sódio e água, bem como consequente diminuição do conteúdo de água da camada protetora de muco. O muco desidratado causa ação mucociliar defeituosa e predispõe a infecções pulmonares recorrentes.

UNHAS

As unhas são placas fortemente queratinizadas na superfície dorsal das falanges terminais dos dedos dos pés e das mãos (Fig. 11-20). A **placa ungueal** cobre o **leito ungueal**, a superfície da pele cuja epiderme é formada somente por um estrato basal e estrato espinhoso.

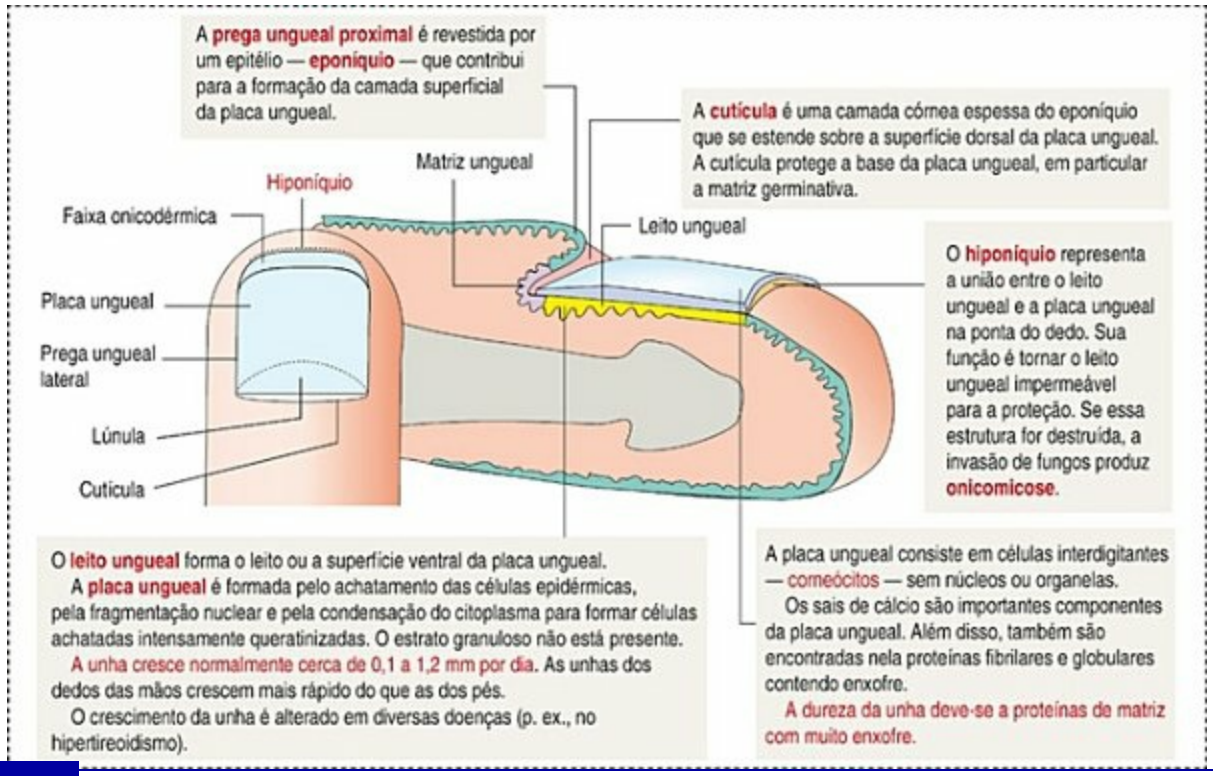


Figura 11-20 Estrutura e formação da unha

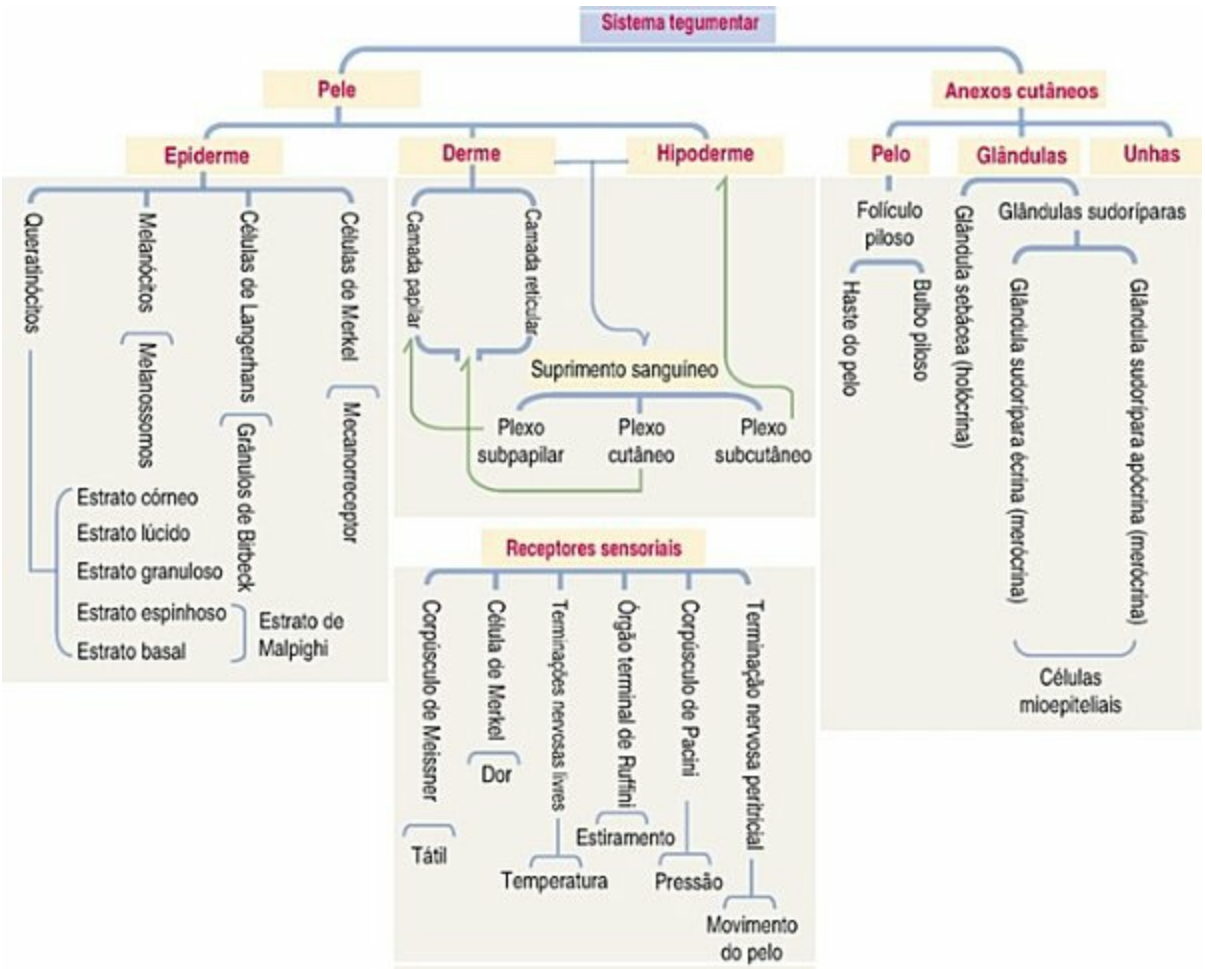
O corpo da placa é envolvido por **pregas ungueais** laterais, que possuem uma estrutura similar da epiderme da pele adjacente. Quando as pregas ungueais laterais se rompem, dá-se início a um processo inflamatório, chamado de **onicocriptose** e frequente na unha do primeiro dedo do pé (unha encravada).

A borda proximal da placa é a **raiz** da unha (onde se localiza a **lúnula**, estrutura

esbranquiçada em forma de lua crescente), em íntimo contato com a **matriz da unha**, uma região da epiderme responsável pela formação da substância da unha. A porção distal da placa ungueal é a borda livre da unha.

A placa ungueal é composta por escamas compactas correspondentes às células epiteliais fortemente queratinizadas. A borda proximal da placa ungueal é revestida pelo **eponíquio**, uma prega que se projeta do estrato córneo da pele, sendo também chamada de **cutícula**. A perda da cutícula facilita o desenvolvimento de processos inflamatórios e infecciosos na matriz da unha, levando a **distrofias da placa ungueal**.

Embaixo da borda distal e livre da placa ungueal, o estrato córneo da epiderme forma uma estrutura espessa, o **hiponíquio**, que protege o leito da matriz ungueal contra a invasão de bactérias e fungos.



Mapa conceitual | Sistema tegumentar

Conceitos essenciais | Sistema Tegumentar

- A **pele** consiste em três camadas: (1) epiderme, (2) derme e (3) hipoderme ou camada subcutânea. Existem dois tipos de pele: (1) pele espessa (p. ex., palmas e plantas) e (2) pele delgada.

 A epiderme e a derme estão intimamente aderidas. As cristas epidérmicas primárias interagem com as cristas dérmicas primárias. Uma **prega interpapilar** derivada do epitélio divide a crista dérmica primária em **cristas dérmicas secundárias**. Cada crista dérmica secundária tem numerosas **papilas dérmicas** que se entrelaçam com a

região epidérmica. A junção dermoepidérmica é estabilizada pelos hemidesmossomos.

- A epiderme é um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado que apresenta quatro tipos diferentes de células: (1) **queratinócitos** (derivados do ectoderma), (2) **melanócitos** (derivados da crista neural), (3) **células de Langerhans** (células dendríticas derivadas da medula óssea) e (4) **células de Merkel** (derivadas da crista neural).

 Os queratinócitos estão distribuídos em cinco camadas ou estratos: (1) **estrato basal** (camada basal, que contém células-tronco), (2) **estrato espinhoso** (camada de células espinhosas), (3) estrato granuloso (camada de células granulosas), (4) **estrato lúcido** (camada de células claras, e (5) **estrato córneo** (camada de células queratinizadas). Estão associados uns aos outros por meio dos desmossomos e das junções de oclusão.

- **Cicatrização**. A pele é reparada rapidamente para manter uma barreira protetora eficiente. A cicatrização compreende quatro estágios: (1) formação de um coágulo de fibrina e plaquetas no local da lesão; (2) recrutamento de leucócitos para a proteção do local contra infecções, os queratinócitos e células endoteliais expressam a **citocina CXC** (cisteína-x-cisteína) e seu receptor para recrutar leucócitos. Os monócitos recrutados para a lesão tornam-se macrófagos; (3) neovascularização e proliferação celular, o **tecido de granulação**, rico em capilares sanguíneos, é observado; (4) o remodelamento tecidual. Os queratinócitos expressam o ativador de plasminogênio para converter plasminogênio em **plasmina** dentro do coágulo de fibrina. A plasmina e as metaloproteinases de matriz (produzidas pelos fibroblastos na derme) liberam os queratinócitos do sítio de ancoragem na lâmina basal, e a reepitelialização começa. O fator de crescimento epidérmico e o fator de crescimento de queratinócitos estimulam a reepitelialização. Os fibroblastos na derme, estimulados pelo fator de crescimento derivado de plaqueta, (PDGF) e pelo fator de crescimento transformante-β, começam a proliferar. Alguns fibroblastos se diferenciam em **miofibroblastos**, e a contração da derme ocorre (fechamento com a formação de uma cicatriz).

- A **psoríase** é uma doença inflamatória da pele na qual se observa a formação de **placas psoriáticas** características, comumente observadas nos cotovelos, nos joelhos, no couro cabeludo, no umbigo e na região lombar. É observada persistente hiperplasia da epiderme, causada por uma proliferação e diferenciação celulares anormais. Os queratinócitos saem da camada basal para a camada superficial em 3 a 5 dias (em vez de 28 a 30 dias na pele normal).

 As **células de Langerhans** na epiderme capturam antígenos e migram para os linfonodos regionais, onde interagem com as células T da zona paracortical (córtex profundo). As células T são ativadas (expressam o **antígeno de linfócitos cutâneos [CLA]**, um receptor de endereçamento, **e o CD45**), entram novamente na circulação, atingem os locais da inflamação cutânea e produzem as placas psoriáticas características.

- A **diferenciação dos queratinócitos** é caracterizada pela (1) expressão de pares específicos de queratina em cada camada (queratinas 5 e 14 no estrato basal; queratinas 1 e 10 no estrato espinhoso, bem como queratinas 2e e 9 no estrato granuloso); (2) presença de **grânulos lamelares** (contendo o **glicolipídio acetilglucosilceramida** extrudido para o espaço extracelular a fim de formar uma **camada lipídica multilamelar**) e **grânulos de querato-hialina** no estrato granuloso; (3) presença nas células do estrato córneo do **envoltório celular cornificado** (um **complexo formado pela associação de involucrina, pequenas proteínas ricas em prolina**, e loricrina associado aos agregados de queratina-filagrina no interior da célula, associado a camada lipídica multilamelar extracelular ancorada à involucrina); e (4) presença de desmossomos e junções de oclusão (contendo **claudina-1** e **claudina-4**).

- Os melanócitos são células ramificadas localizadas no estrato basal. Elas migram da crista neural sob controle do **receptor c-kit** (uma tirosina quinase) e seu ligante, **fator de célula-tronco**. Os melanócitos produzem **melanina** contida em melanossomos. A melanina é produzida pela oxidação da **tirosina** em **DOPA** (1,3,4-diidroxifenilalanina)

pela **tirosinase**. A DOPA é transformada em melanina.

Os melanossomos são transportados ao longo dos **prolongamentos dendríticos** do melanócito. A **quinesina** transporta os melanossomos ao longo de **microtúbulos** até agregados de actina F localizados abaixo da membrana plasmática. O complexo microtúbulo-actina F envolve a adesão do adaptador **melanofilina** ao **Rab27a**, um receptor na membrana do melanossomo. A **miosina Va recruta o complexo melanossomo-Rab27a-melanofilina**, transportado ao longo das trilhas de actina F e liberado no espaço intercelular por um mecanismo exócrino (**secreção citócrina**). Os queratinócitos do estrato espinhoso capturam os melanossomos contendo melanina por endocitose.

Um defeito genético na miosina Va, na melanofilina e na Rab27a altera o transporte da melanina. A **síndrome de Griscelli** e suas variantes determinam o albinismo parcial, defeitos neurológicos ocasionais e imunodeficiência. O **fator de transcrição associado à microftalmia (MITF)** regula a diferenciação dos melanócitos (interrupção do ciclo celular, produção de melanina e sobrevivência celular).

- As **células de Langerhans** são células dendríticas da epiderme derivadas da medula óssea. Semelhantemente aos melanócitos, as células de Langerhans têm prolongamentos dendríticos em contato com os queratinócitos através da **E-caderina**. As células de Langerhans têm na sua superfície a **langerina**, uma lectina transmembranar do tipo C, e o **CD1a**. A langerina participa na captura dos antígenos; o CD1a medeia a apresentação dos antígenos não peptídicos às células T. Uma característica marcante das células de Langerhans é o **grânulo de Birbeck**.
- As **células de Merkel** são encontradas no estrato basal. Consistem em **mecanorreceptores** ligados pelos **desmossomos** aos queratinócitos adjacentes.
- A **derme** é formada por duas camadas: (1) **camada papilar** (tecido conjuntivo frouxo com feixes de colágeno e fibras elásticas finas) e (2) **camada reticular** (tecido conjuntivo denso com feixes de colágeno e fibras elásticas espessas).

 Três plexos vasculares interconectados são observados na derme: (1) **plexo subpapilar** (ao longo da camada papilar), (2) **plexo cutâneo** (na interface da derme papilar-reticular) e (3) **plexo subcutâneo ou hipodérmico** (na hipoderme). A função primária da rede vascular é a **termorregulação**; a função secundária é a nutrição da pele e dos anexos.
- Os **receptores sensoriais** podem ser classificados como **exteroceptores** (fornecem informações sobre o ambiente externo), **proprioceptores** (fornecem informações sobre a posição e os movimentos do corpo) e **interoceptores** (fornecem informações dos órgãos internos do corpo).

 Com base no tipo de estímulo, os receptores sensoriais podem ser classificados como (1) **mecanorreceptores** (respondem aos estímulos mecânicos de fora ou de dentro do corpo; este grupo abrange as terminações nervosas livres e a célula de Merkel, bem como os corpúsculos encapsulados de Meissner e o corpúsculo de Pacini) e as terminações nervosas peritriciais dos folículos pilosos; (2) **termorreceptores** (respondem às mudanças da temperatura) e (3) **nociceptores** (respondem à dor).
- **Anexos da pele: folículos pilosos e pelos.** O primeiro tipo de pelo do embrião humano é chamado de **lanugo**, sendo fino e não pigmentado, bem como substituído pelos **velos** antes do nascimento. O **pelo terminal** substitui os velos, que se mantêm nas regiões da pele com pouco pelo (p. ex., testa).

 Os folículos pilosos são invaginações tubulares da epiderme. Cada folículo piloso consiste em dois componentes: (1) a **haste do pelo** (que abrange a **medula**, o **córtex** e a **cutícula**, o último associado à **bainha interna da raiz**) e (2) o **bulbo piloso**, porção expandida do folículo piloso, o qual é envolvido por um tecido conjuntivo (associado à **bainha externa da raiz**, um crescimento decrescente da epiderme). A **papila dérmica** estende-se dentro do bulbo

piloso.

O pelo origina-se da base do bulbo piloso, tendo este duas camadas: a **zona de matriz** (na qual ocorre toda a atividade mitótica) e a **zona de queratinização** (na qual as células do pelo sofrem queratinização).

Duas estruturas estão associadas ao folículo piloso: o **músculo eretor do pelo** (aderido ao bulbo piloso) e as **glândulas sebáceas** com seus ductos secretores conectados ao lúmen do folículo piloso.

- **Desenvolvimento da pele**. Existem duas vias de sinalização que estimulam as células-tronco a entrarem em diferenciação epidérmica: (1) a **via de sinalização Wnt** (*wingless*, que se relaciona à ausência de asas no modelo de *Drosophila* sp.) e (2) a **via de sinalização Notch**. A via de sinalização Wnt é importante para a morfogênese do folículo piloso. A via de sinalização Notch estimula a diferenciação epidérmica pós-natal.
- As **glândulas da pele** consistem (1) nas **glândulas sebáceas**, (2) nas **glândulas sudoríparas** (écrinas e apócrinas) e (3) na **glândula mamária**.

 As **glândulas sebáceas** são glândulas alveolares simples de secreção holócrina. A porção secretora está localizada na derme; o ducto excretor abre-se no folículo piloso. As células da porção secretora (alvéolos) contêm pequenas gotículas de lipídios (**sebo**).

 As **glândulas sudoríparas écrinas (ou merócrinas)** são glândulas tubulares enoveladas simples. Sua função primária é controlar a temperatura corporal. A porção secretora consiste em três tipos celulares: (1) **células claras** basais (separadas umas das outras por canalículos intercelulares; secretam água e eletrólitos); (2) células escuras apicais (secretam glicoproteínas) e (3) **células mioepiteliais**. A porção excretora é revestida por um epitélio estratificado cúbico (exceto na epiderme, na qual os queratinócitos constituem a parede do ducto excretor).

 A **fibrose cística** é uma disfunção genética do transporte de íons cloreto pelos canais proteicos reguladores caracterizados como **reguladores transmembrana de condutância na fibrose cística (CFTR)**. O epitélio de revestimento do ducto excretor das glândulas sudoríparas écrinas contém CFTR, cujo defeito causa a diminuição da reabsorção de cloreto de sódio no lúmen, resultando no aumento das concentrações de Cl^- no suor.

 As **glândulas sudoríparas apócrinas** são enoveladas e aparecem na axila, monte pubiano e região circum-anal. Os túbulos secretores são maiores que as glândulas sudoríparas écrinas. **Os ductos excretores se abrem no folículo piloso** (diferente das glândulas sudoríparas écrinas, que abrem-se na epiderme). As glândulas ceruminosas do meato auditivo externo e as glândulas de Moll da margem das pálpebras são exemplos de glândulas sudoríparas apócrinas.
- **Unhas**. As unhas são **placas** de queratina dura que recobrem o **leito ungueal**, a superfície da pele que contém somente o estrato basal e o estrato espinhoso. As placas ungueais são formadas por escamas de células epiteliais cornificadas. O estrato córneo da epiderme forma o **hiponíquio**, uma estrutura espessa, sobre a borda distal e livre da placa ungueal. A borda proximal da placa ungueal é recoberta pelo **eponíquio**, uma projeção do estrato córneo da pele.

PARTE III
SISTEMAS DE ÓRGÃOS: SISTEMAS DE CIRCULAÇÃO DO SANGUE

12.

SISTEMA CARDIOVASCULAR

Características gerais do sistema cardiovascular

O sistema cardiovascular é um sistema contínuo inteiramente fechado, composto de tubos endoteliais. A finalidade geral do sistema cardiovascular é a perfusão dos leitos capilares que permeiam todos os órgãos com sangue fresco, por uma faixa estreita de pressões hidrostáticas. As demandas funcionais locais determinam a natureza estrutural das paredes ao redor dos tubos endoteliais.

A circulação é dividida em **circulação sistêmica** ou **periférica** e **circulação pulmonar**.

As artérias transportam o sangue sob alta pressão, e suas paredes musculares são espessas (Fig. 12-1). As veias são o meio de transporte do sangue dos tecidos de volta ao coração. A pressão no sistema venoso é muito baixa, e as paredes das veias são finas.

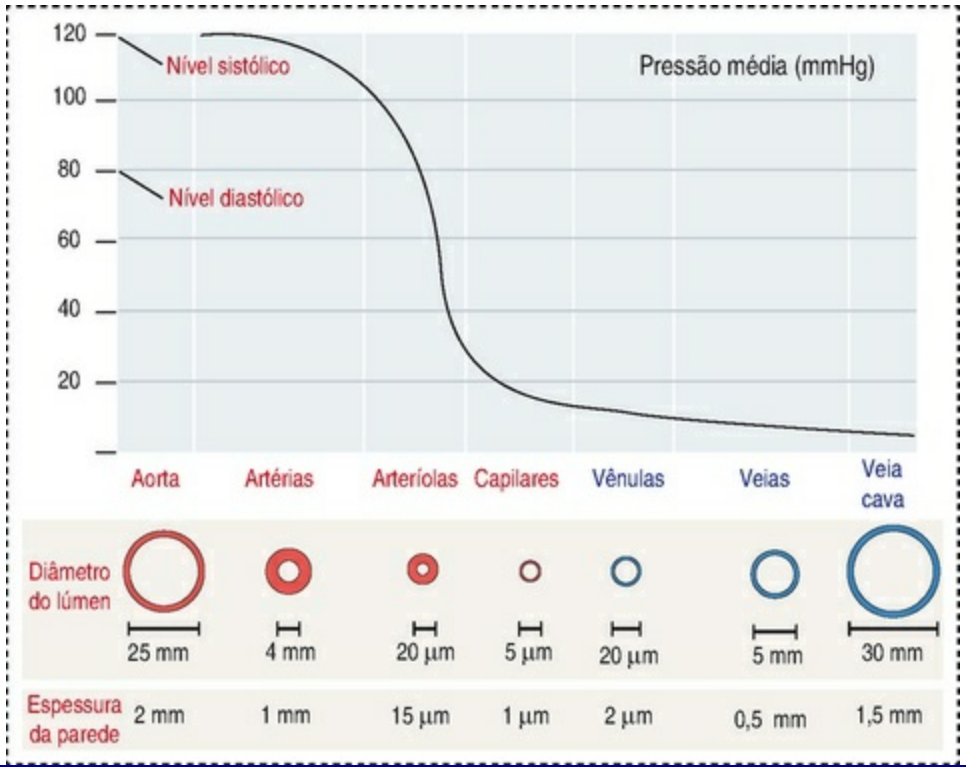


Figura 12-1 Pressão sanguínea e anatomia vascular

Ocorrem variações na pressão sanguínea nas diversas partes do sistema

cardiovascular (Fig. 12-1). Como o coração bombeia sangue continuamente de maneira pulsátil para a aorta, a pressão na aorta é alta (cerca de 100 mmHg), e a pressão arterial oscila entre um **nível sistólico** de 120 mmHg e um **nível diastólico** de 80 mmHg.

À medida que o sangue atravessa a circulação sistêmica, sua pressão atinge o nível mais baixo (0 mmHg) quando retorna ao átrio direito do coração através da veia cava inferior terminal. Nos capilares, a pressão fica em torno de 35 mmHg no terminal arteriolar e menor (10 mmHg) no terminal venoso. Embora a pressão nas artérias pulmonares seja pulsátil, assim como na aorta, a pressão sistólica é menor (cerca de 25 mmHg), e a pressão diastólica é de 8 mmHg. A pressão nos capilares pulmonares é de apenas 7 mmHg, comparada a uma pressão média de 17 mmHg no leito capilar da circulação sistêmica.

CORAÇÃO

O coração, um tubo endotelial dobrado cuja parede é espessa para funcionar como uma bomba regulada, é o principal determinante da pressão sanguínea.

A parede cardíaca consiste em três camadas:

1. O **endocárdio**, composto de um **revestimento endotelial** e **tecido conjuntivo subendotelial**.
2. O **miocárdio**, um sincício funcional de fibras musculares cardíacas estriadas que formam os três principais tipos de músculo cardíaco: **músculo atrial**, **músculo ventricular** e **fibras musculares excitatórias especializadas**, bem como **fibras musculares condutoras**.
3. O **pericárdio** contém uma camada visceral chamada **epicárdio**, que consiste em uma superfície de baixo atrito revestida por um **mesotélio** em contato com a cavidade pericárdica parietal.

O coração é composto de dois sincícios de fibras musculares: (1) o **sincício atrial**, formando as paredes dos dois átrios, e (2) o **sincício ventricular**, formando a parede dos dois ventrículos. Os átrios e os ventrículos são separados por **tecido conjuntivo fibroso** ao redor das aberturas valvares entre os átrios e os ventrículos.

Sistema condutor do coração

O coração possui dois sistemas condutores especializados:

1. O **nó (nodo) sinusal**, ou **sinoatrial** (S-A), gerador de impulsos que causam contrações rítmicas do músculo cardíaco.

2. Um **sistema condutor** especializado, consistindo na **via internodal**, que conduz o impulso do nó S-A para o nó atrioventricular (A-V); o **nó A-V**, no qual o impulso atrial é atrasado antes de chegar aos ventrículos; o **feixe atrioventricular**, que conduz o impulso dos átrios para os ventrículos; e os **feixes esquerdo e direito das fibras de Purkinje**, que conduzem o impulso a todas as partes dos ventrículos (Fig. 12-2).

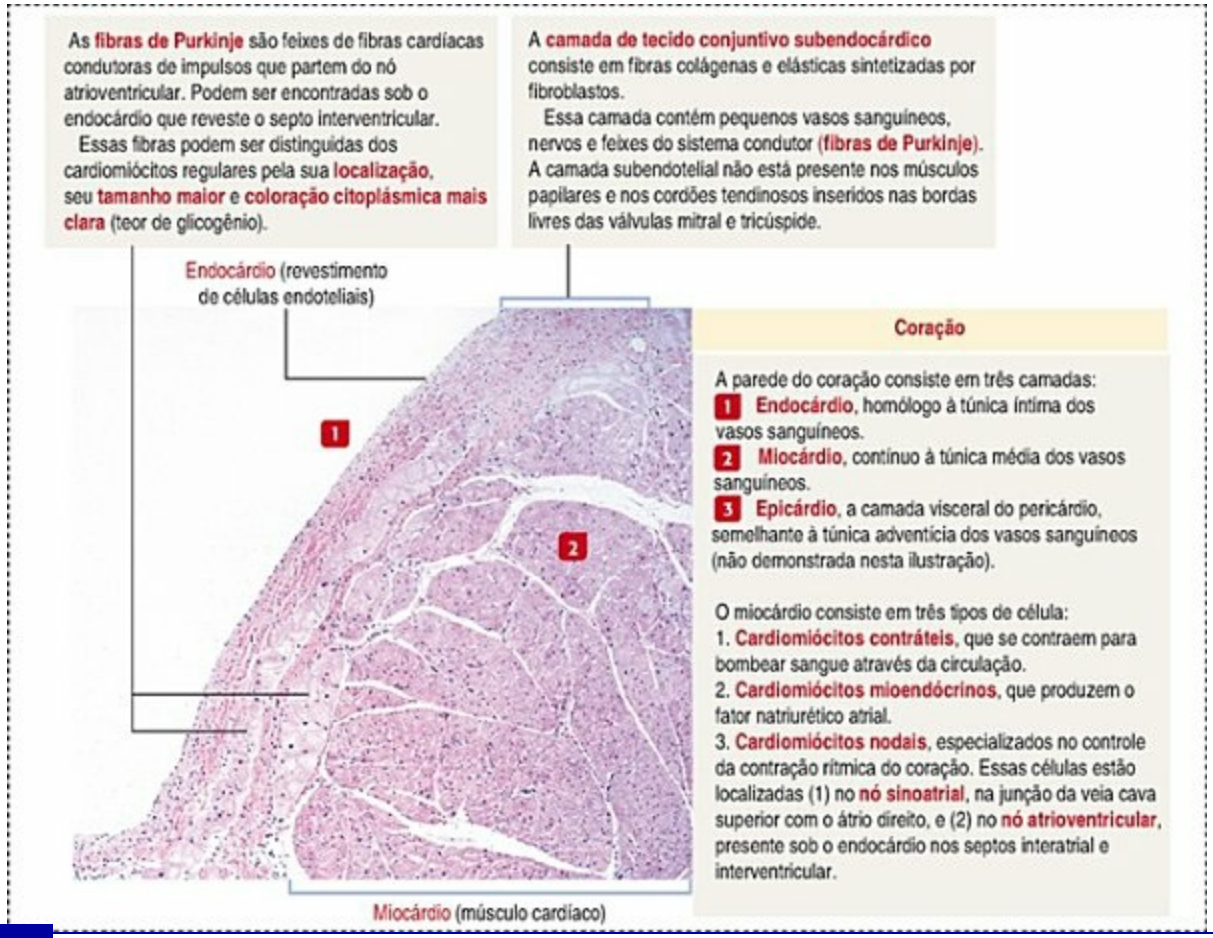


Figura 12-2 O coração: fibras de Purkinje

Quando distendidas, as células do músculo cardíaco (cardiomiócitos atriais) produzem um peptídio denominado **fator natriurético atrial** (**FNA**) (Fig. 12-3), que estimula tanto a diurese quanto a excreção de sódio na urina (natriurese) por aumentar a taxa de filtração glomerular. Por meio desse mecanismo, o volume sanguíneo é reduzido.



Figura 12-3 Fator natriurético atrial

Histologicamente (veja Fig. 7-18 no Cap. 7, Tecido Muscular), as células musculares cardíacas têm um núcleo central e estão ligadas umas às outras por **discos intercalares**. A presença de **junções comunicantes** no segmento longitudinal dos discos intercalares entre as células musculares cardíacas permite a livre difusão de íons e a rápida disseminação do potencial de ação de célula a célula. A resistência elétrica é baixa porque as junções comunicantes desviam-se dos componentes **transversais** dos discos intercalados (**faixas de adesão** e **desmossomos**).

Diferenças entre fibras musculares cardíacas e fibras de Purkinje

As **fibras de Purkinje** encontram-se **sob o endocárdio**, revestindo os dois lados do septo interventricular (Fig. 12-2). Elas podem ser distinguidas das fibras musculares cardíacas por conterem um **número reduzido de miofibrilas localizadas na periferia da fibra** e pelo **diâmetro maior da fibra**. Além disso, exibem uma reação positiva à **acetilcolinesterase** e contêm **glicogênio** em abundância. Contudo, as fibras de Purkinje perdem essas características ao se fundirem com as fibras musculares cardíacas. Assim como as fibras musculares cardíacas, as fibras de Purkinje são estriadas e unidas entre si por discos intercalares atípicos.

ARTÉRIAS

As artérias conduzem o sangue do coração para os capilares. Elas armazenam parte do sangue bombeado durante cada sístole cardíaca para garantir o fluxo contínuo através dos capilares durante a diástole cardíaca.

As artérias estão organizadas em três **túnicas** ou camadas principais (Fig. 12-4):

1. A **túnica íntima**, a camada mais profunda, consiste em um **revestimento endotelial**

contínuo com o endocárdio, o revestimento interno do coração; uma camada intermediária de tecido conjuntivo frouxo, o **subendotélio**; e uma camada externa de fibras elásticas, a **lâmina elástica interna**.

2. A **túnica média** é a camada intermediária, consistindo principalmente em células de músculo liso cercadas por um número variável de fibras colágenas, matriz extracelular, e lâminas elásticas com espaços irregulares (membranas elásticas fenestradas).

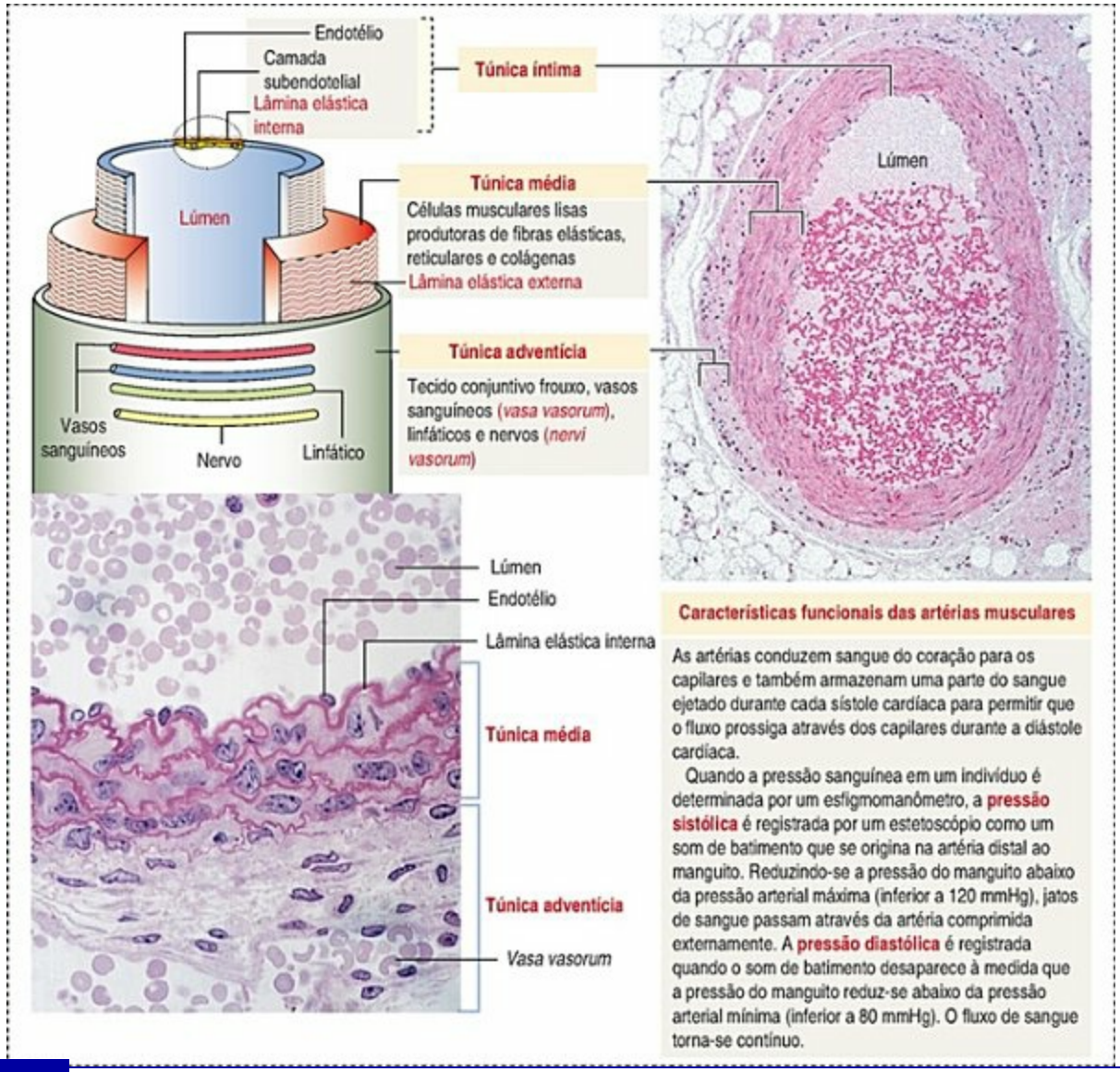


Figura 12-4 Estrutura de uma artéria muscular

As fibras de colágeno proporcionam uma rede de suporte para as células do músculo liso e limitam a distensibilidade da parede do vaso. As veias têm um conteúdo maior de colágeno do que as artérias.

3. A **túnica externa**, ou **adventícia**, é a camada externa e consiste principalmente em tecido conjuntivo. É possível ver uma lâmina elástica externa separando a túnica média da adventícia. A adventícia dos grandes vasos (artérias e veias) contém pequenos vasos (***vasa vasorum***) que penetram a porção externa da túnica média para

suprir oxigênio e nutrientes.

A partir do coração para os capilares, as artérias podem ser classificadas em três grupos principais: (1) **artérias elásticas de grande calibre**, (2) **artérias musculares de médio calibre** (Fig. 12-4) e (3) **pequenas artérias** e **arteríolas**.

As artérias elásticas de grande calibre são vasos condutores

A **aorta** e seus ramos maiores (as artérias **braquiocefálica**, **carótida comum**, **subclávia** e **ilíaca comum**) são **artérias elásticas** (Fig. 12-5). Elas são **artérias condutoras** porque conduzem sangue do coração para as **artérias distribuidoras** de calibre médio.

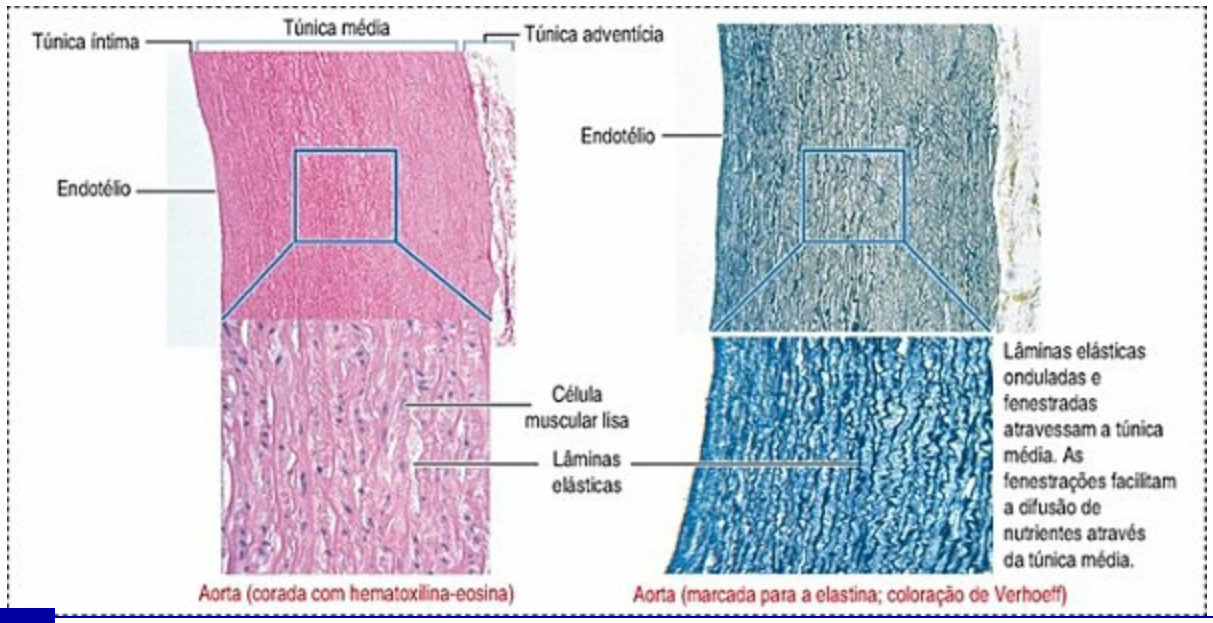


Figura 12-5 Estrutura de uma artéria elástica (aorta)

As artérias elásticas de grande calibre têm duas características principais: (1) elas recebem sangue do coração sob alta pressão e (2) mantêm o sangue circulando de maneira contínua enquanto o coração bombeia intermitentemente. À medida que se distendem durante a sístole e se retraem durante a diástole, as artérias elásticas mantêm um fluxo de sangue contínuo a despeito da ação de bombeamento intermitente do coração.

A **túnica íntima** das artérias elásticas consiste no endotélio e no tecido conjuntivo subendotelial.

Grandes quantidades de **lâminas elásticas fenestradas** são encontradas na **túnica média**, com feixes de células de músculo liso permeando as junções estreitas entre as lâminas elásticas. Fibras de colágeno estão presentes em todas as túnicas, mas especialmente na adventícia. Vimos no Capítulo 4, Tecido Conjuntivo, que as células do músculo liso conseguem sintetizar **tanto fibras elásticas quanto colágenas**. É possível

identificar vasos sanguíneos (***vasa vasorum***), nervos (***nervi vasorum***) e **vasos linfáticos** na túnica adventícia das artérias elásticas.

Significado clínico: aneurismas da aorta

Os dois principais tipos de aneurisma aórtico são o **aneurisma sifilítico** (relativamente raro porque a sífilis não é mais uma doença comum) e o **aneurisma abdominal**. Este último é causado por um enfraquecimento da parede aórtica produzido por aterosclerose (Fig. 12-4). Os aneurismas aórticos geram sopros cardíacos causados pela turbulência do sangue no segmento aórtico dilatado. Uma complicação grave é o rompimento do aneurisma seguido pelo óbito imediato.

A **síndrome de Marfan** (Cap. 4, Tecido Conjuntivo) é um defeito autossômico dominante associado a aneurismas dissecantes bem como a anomalias esqueléticas e oculares em virtude de mutações no gene *fibrilina 1*. As fibrilinas são os principais componentes das fibras elásticas encontradas na aorta, no periósteo e no ligamento suspensório do cristalino.

As artérias musculares de médio calibre são vasos distribuidores

Há uma transição gradual das artérias de grande calibre para as artérias de médio calibre, bem como para as artérias pequenas e arteríolas. As artérias de médio calibre são os **vasos distribuidores**, possibilitando uma distribuição seletiva de sangue a diferentes órgãos em resposta às demandas funcionais. São exemplos de artérias de médio calibre as artérias radial, tibial, poplítea, axilar, esplênica, mesentérica e intercostal. O diâmetro das artérias musculares de médio calibre é de cerca de 3 mm ou mais.

A **túnica íntima** consiste em três camadas: (1) o **endotélio**, (2) o **subendotélio** e (3) a **lâmina elástica interna** (Fig. 12-4).

A lâmina elástica interna corresponde a uma faixa fenestrada de fibras elásticas que muitas vezes exibe pregas em cortes de tecido fixado em virtude de contrações da camada de células do músculo liso (túnica média).

A **túnica média** exibe significativa redução de componentes elásticos e um aumento nas fibras de músculo liso. Nos vasos maiores desse grupo, é possível visualizar uma **lâmina elástica externa** fenestrada na junção da túnica média com a adventícia.

As arteríolas são vasos de resistência

As arteríolas são os ramos finais do sistema arterial. As arteríolas regulam a distribuição do sangue para diferentes leitos capilares por **vasoconstrição** e **vasodilatação** em

regiões localizadas. A contração parcial (conhecida como **tônus**) do músculo liso vascular está presente nas arteríolas. As arteríolas são estruturalmente adaptadas à vasoconstrição e à vasodilatação porque suas paredes contêm fibras de músculo liso em disposição circular. As arteríolas são consideradas **vasos de resistência** e os principais determinantes da pressão sanguínea sistêmica (Fig. 12-6).

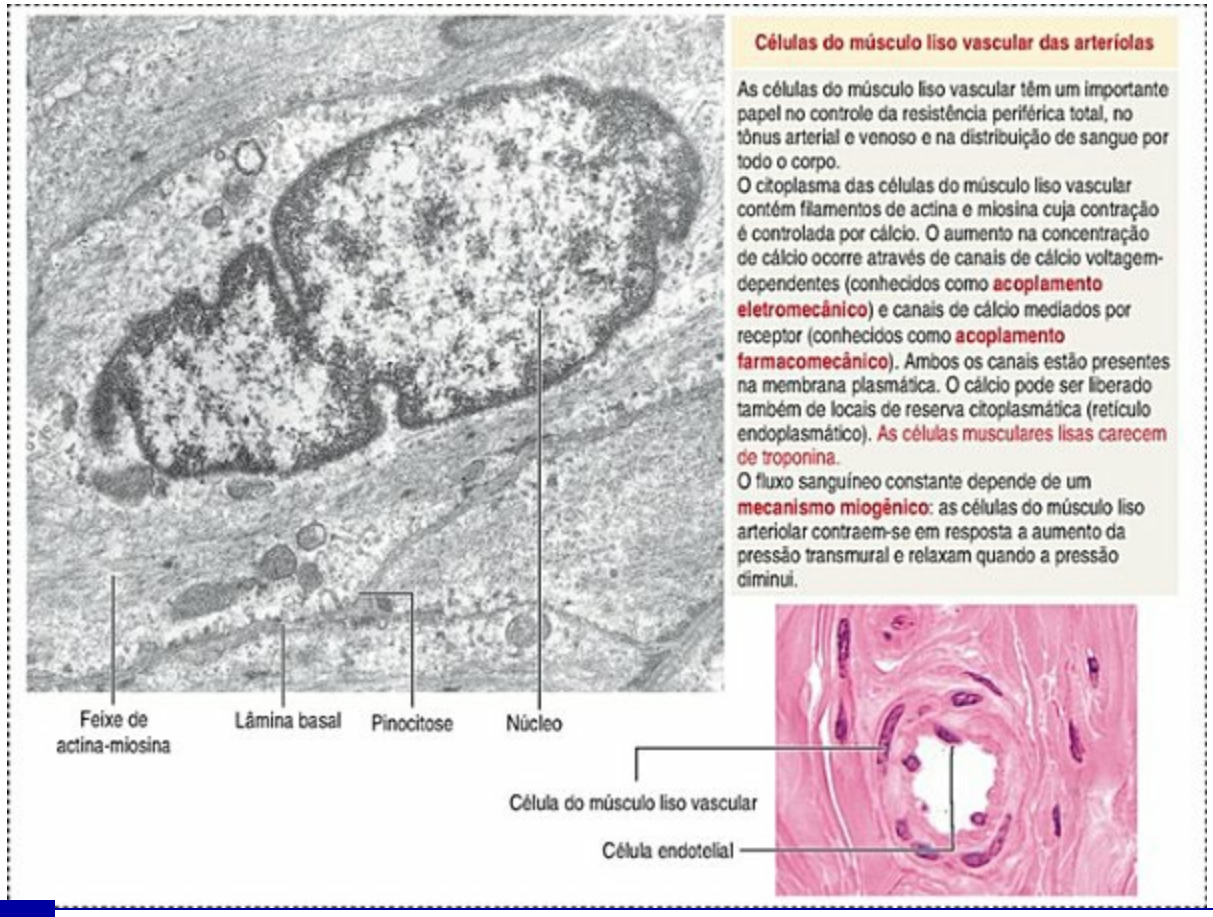


Figura 12-6 Arteríolas: vasos de resistência

O diâmetro das arteríolas e das pequenas artérias varia de 20 a 130 µm. Como o lúmen é pequeno, esses vasos sanguíneos podem ser fechados para gerar uma resistência maior ao fluxo de sangue. A **túnica íntima** possui um endotélio, subendotélio e lâmina elástica interna. A **túnica média** consiste em duas a cinco camadas concêntricas de células de músculo liso. A **túnica adventícia**, ou **túnica externa**, contém tecido conjuntivo frouxo colagenoso, ligando os vasos a seus arredores.

O segmento direto da arteríola propriamente dita é a **metarteríola**, a ramificação terminal do sistema arterial e que consiste em uma camada de células musculares, **descontínuas**, representando um importante regulador local do fluxo sanguíneo.

Os capilares são vasos de troca

Os capilares são vasos extremamente finos, formados por uma única camada de **células endoteliais** altamente permeáveis, envoltos por uma lâmina basal. O diâmetro de um

capilar varia de 5 a 10 μm, grande o suficiente para acomodar uma hemácia e fino o bastante (0,5 μm) para a difusão gasosa.

O **leito microvascular**, o local da **microcirculação** (Fig. 12-7), é composto pela **arteríola terminal** (e **metarteríola**), pelo **leito capilar** e pelas **vênulas pós-capilares**. O leito capilar consiste em capilares um pouco maiores (denominados **canais preferenciais** ou **de passagem**), nos quais o fluxo sanguíneo é **contínuo**, e pequenos capilares, denominados **capilares verdadeiros**, nos quais o fluxo sanguíneo é **intermitente**.

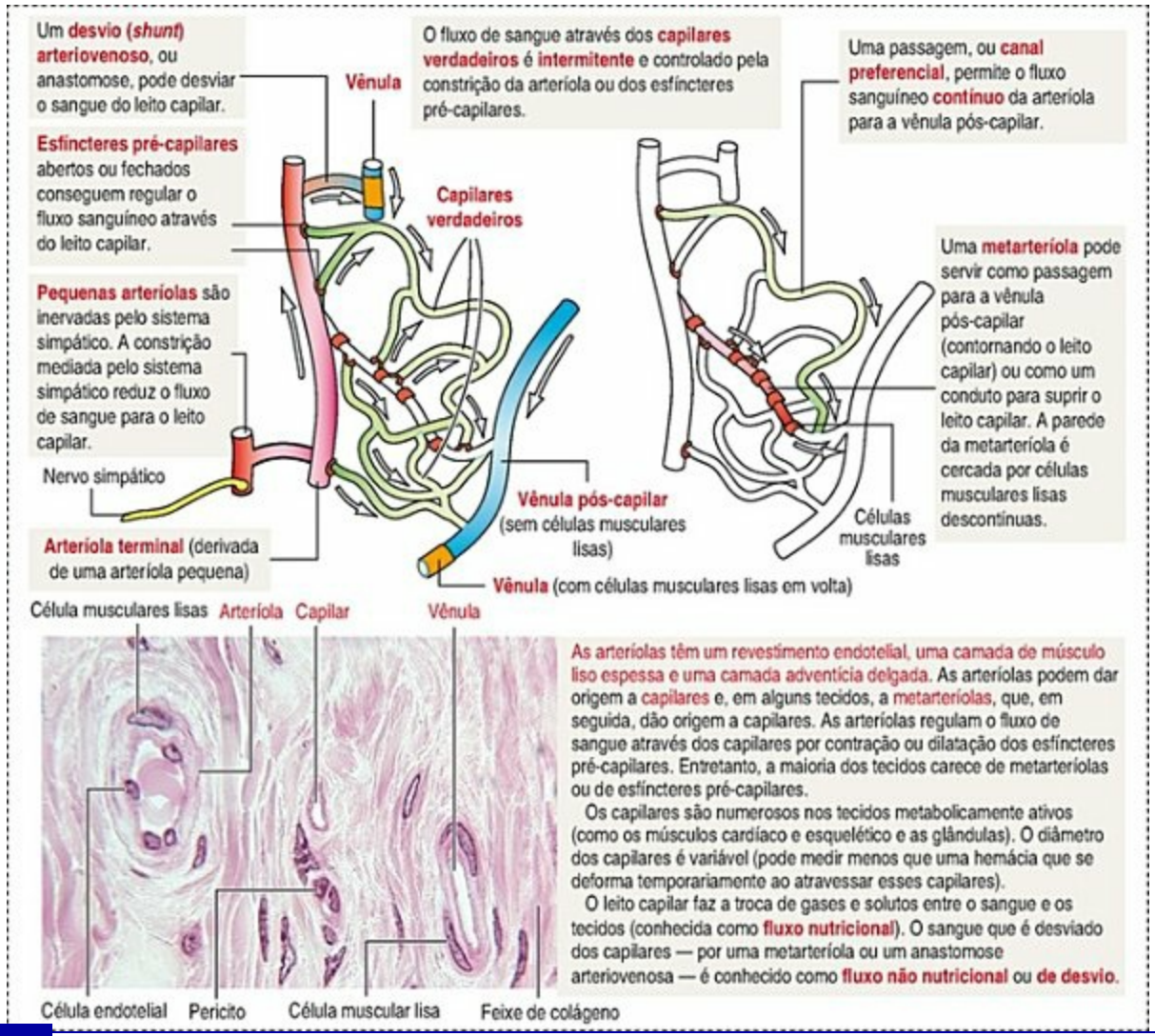


Figura 12-7 Microcirculação: componentes e função

A quantidade de sangue que entra no leito microvascular é regulada pela contração das fibras de músculo liso dos **esfíncteres pré-capilares** localizados onde surgem os capilares verdadeiros da arteríola ou da metarteríola. A circulação capilar pode ser desviada por canais (**canais preferenciais**) conectando as arteríolas terminais às vênulas pós-capilares.

Quando as demandas funcionais diminuem, a maioria dos esfíncteres pré-capilares é fechada, forçando o fluxo sanguíneo para os canais preferenciais. ***Shunts***

arteriovenosos, ou **anastomoses**, são conexões diretas entre arteríolas e vênulas pós-capilares e desviam o sangue do leito microvascular.

O modelo tridimensional da microcirculação varia de órgão para órgão. As condições locais dos tecidos (concentração de nutrientes e metabólitos e outras substâncias) podem controlar o fluxo sanguíneo local em pequenas porções de uma área tissular.

Três tipos de capilares: contínuos, fenestrados e descontínuos

São reconhecidos três tipos morfológicos de capilares (Figs. 12-8 e 12-9): **contínuos, fenestrados** e **descontínuos** (**sinusoides**).

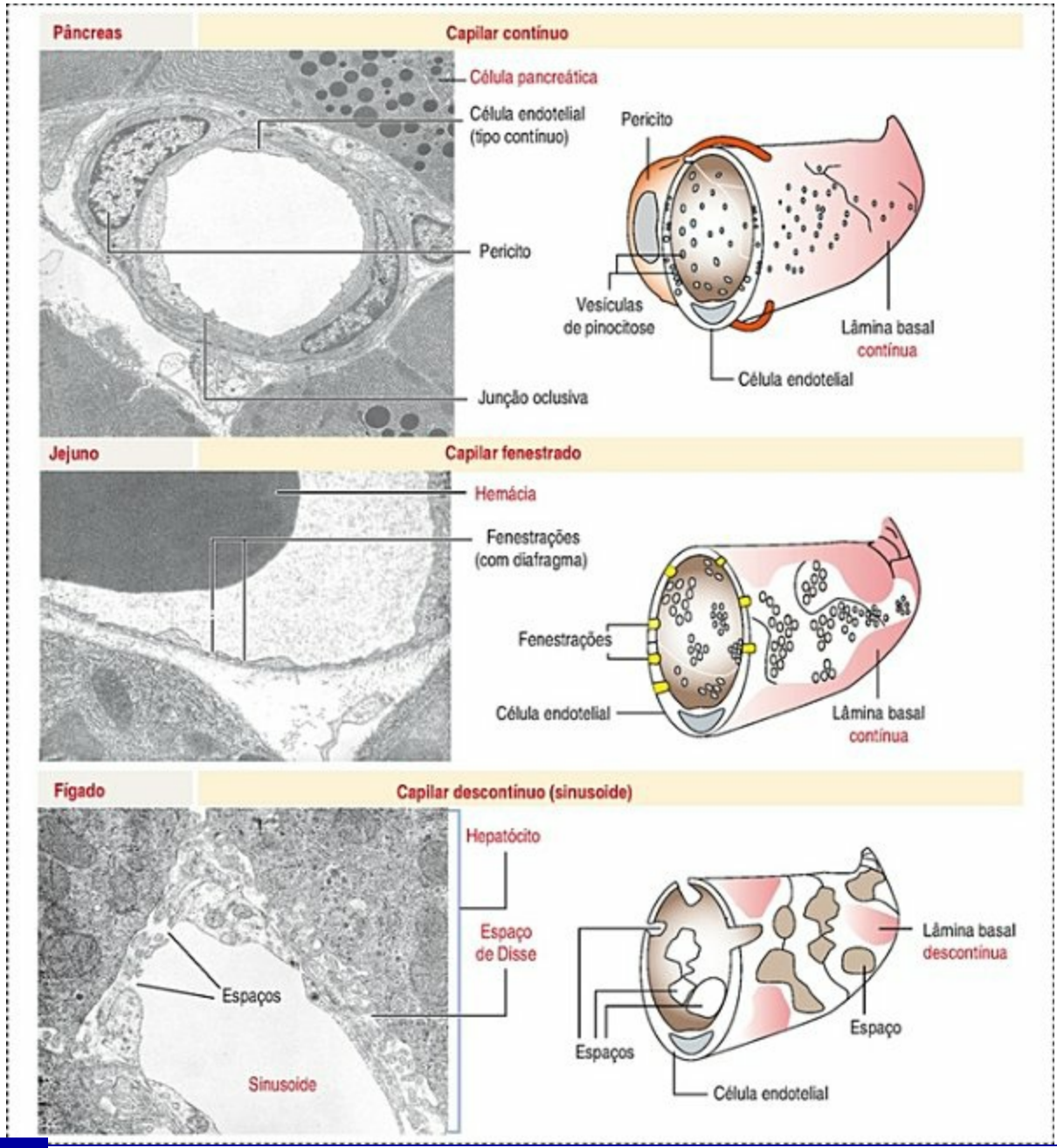


Figura 12-8 Estrutura dos capilares

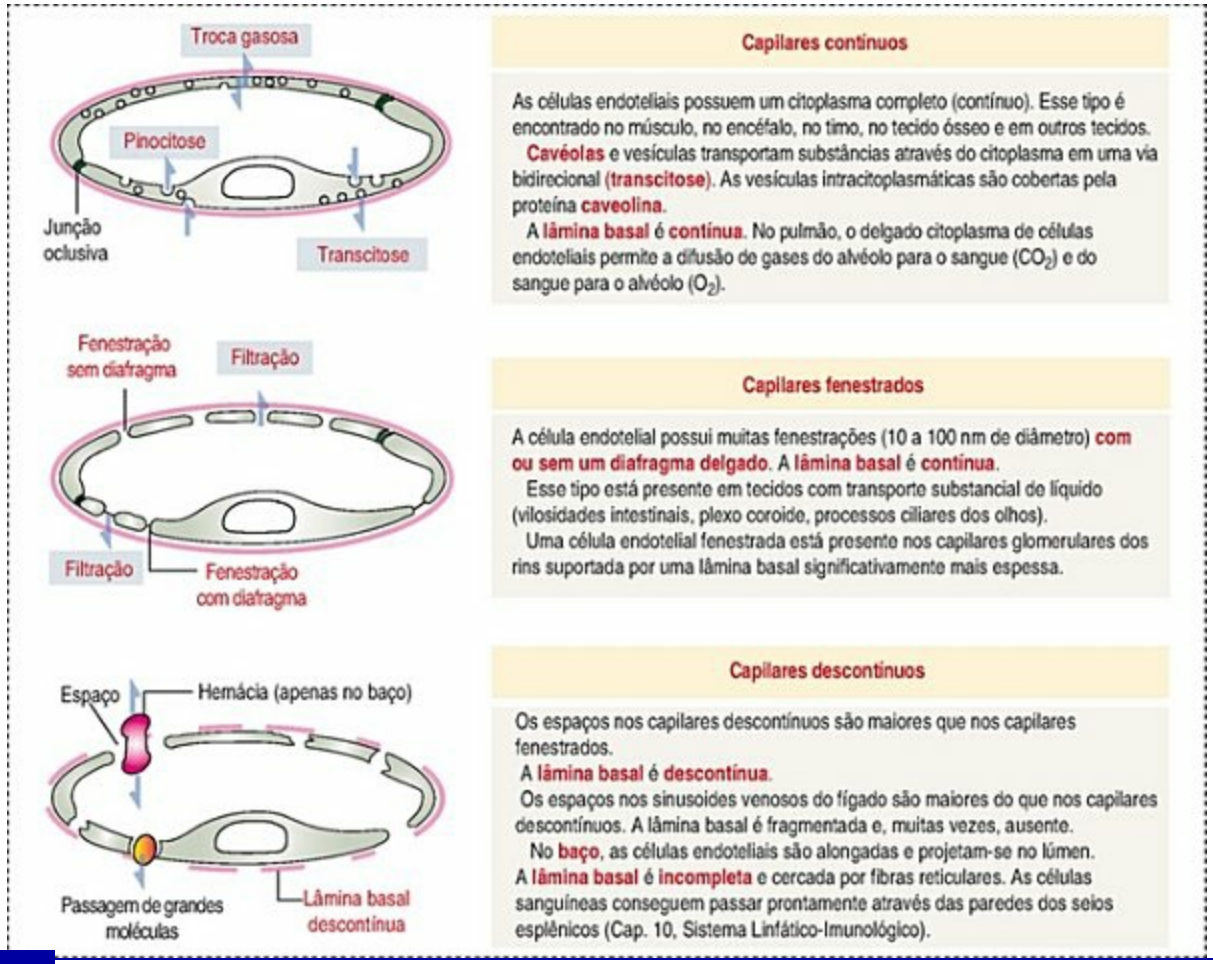


Figura 12-9 Tipos de capilares

Os **capilares contínuos** são revestidos por um endotélio simples pavimentoso completo e uma lâmina basal. Podem estar presentes **pericitos** entre o endotélio e a lâmina basal. Pericitos são células indiferenciadas que se assemelham a células musculares lisas modificadas e se distribuem em intervalos aleatórios em contato íntimo com a lâmina basal. As células endoteliais estão ligadas por junções de oclusão e transportam líquidos e solutos através de **cavéolas** e **vesículas de pinocitose**. Capilares contínuos ocorrem no encéfalo, nos músculos, na pele, no timo e nos pulmões.

Os **capilares fenestrados** possuem **poros**, ou **fenestrações**, com ou sem **diafragmas**. Os capilares fenestrados com um diafragma são encontrados nos intestinos, nas glândulas endócrinas e ao redor dos túbulos renais. Os capilares fenestrados sem um diafragma são característicos dos glomérulos renais. Nesse caso, a lâmina basal constitui uma barreira de permeabilidade importante, conforme analisaremos no Capítulo 14, Sistema Urinário.

Os **capilares descontínuos** são caracterizados por um revestimento endotelial incompleto e lâmina basal, com **espaços** ou **orifícios** entre e dentro das células endoteliais. Os capilares descontínuos e sinusoides são encontrados onde é necessária uma relação íntima entre o sangue e o parênquima (p. ex., no fígado e no baço).

As veias são vasos de capacitância, ou reservatórios

O sistema venoso começa no final do leito capilar com uma **vênula pós-capilar** que se assemelha, em termos estruturais, aos capilares contínuos, porém com um lúmen maior. As vênulas pós-capilares, o local preferencial de migração das células sanguíneas para os tecidos através de um mecanismo chamado **diapedese** (do grego *dia*, através; *pedan*, saltar), são tubos de células endoteliais sustentados por uma lâmina basal, bem como por uma adventícia de fibras de colágeno e fibroblastos.

Nos tecidos linfáticos, as células endoteliais são mais altas. **As vênulas de endotélio alto estão associadas ao mecanismo de endereçamento (*homing*) dos linfócitos em órgãos linfoides** (Cap. 10, Sistema Linfático-Imunológico).

As vênulas pós-capilares convergem para formar **vênulas musculares**, que convergem para **vênulas coletoras**, levando a uma série de **veias** de diâmetro progressivamente maior.

As veias têm uma parede relativamente fina em comparação com as artérias do mesmo calibre (Fig. 12-10). A alta capacitância das veias é atribuída à distensibilidade de sua parede (**vasos complacentes**), por isso o conteúdo de sangue é grande em relação ao volume das veias. Um pequeno aumento na pressão intraluminal resulta em um grande aumento no volume de sangue contido.

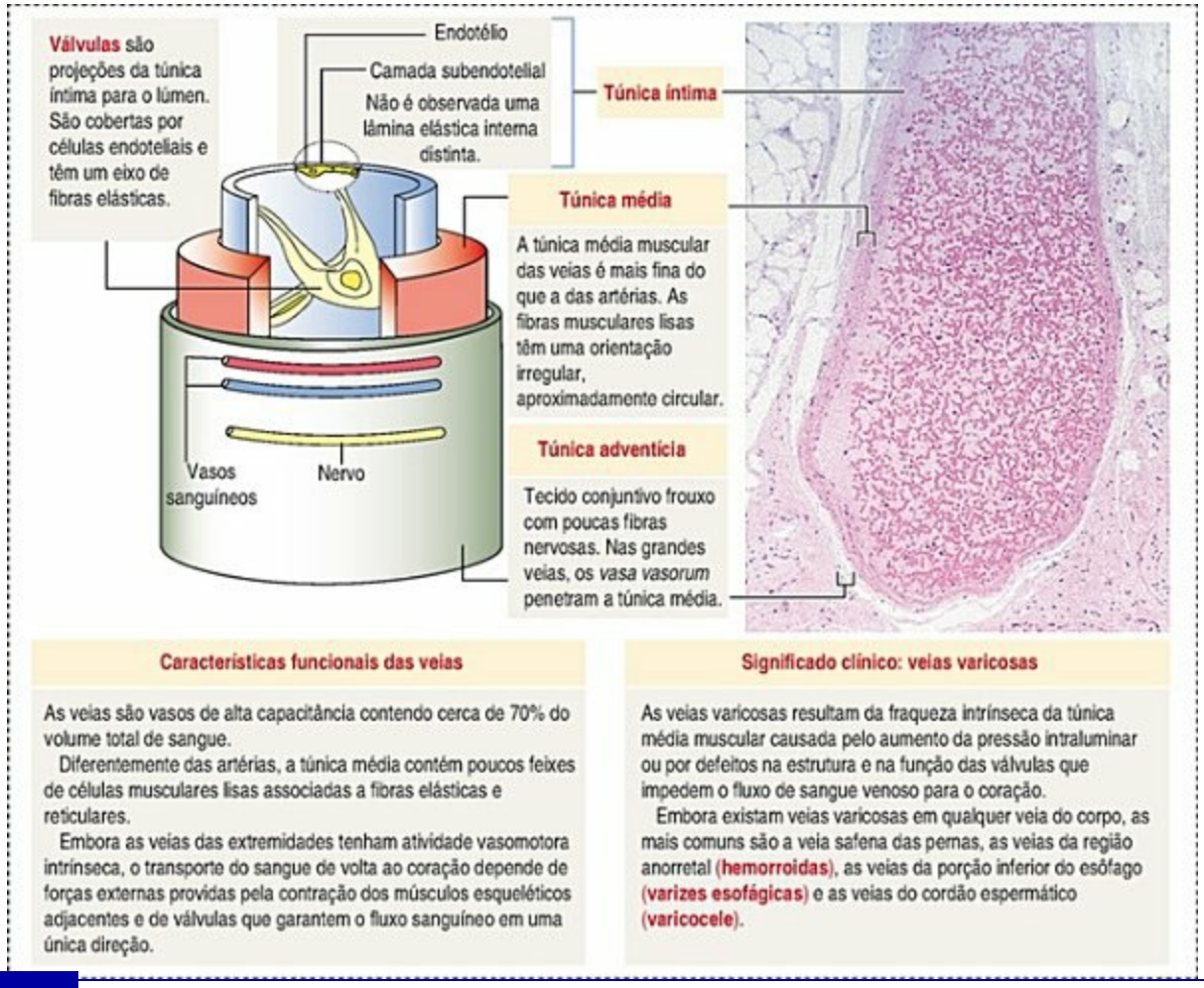


Figura 12-10 Estrutura de uma veia

Assim como as artérias, as veias são formadas portúnicas. Entretanto, a distinção entre uma túnica média e uma túnica adventícia muitas vezes não é clara. O lúmen é revestido por um endotélio e uma lâmina basal subjacente. **Não se vê uma lâmina elástica interna distinta**.

A **túnica média muscular** é mais fina do que nas artérias, e as células do músculo liso têm uma orientação irregular, quase circular. Observa-se uma orientação longitudinal na veia ilíaca, na veia braquiocefálica, nas veias cavas superior e inferior, na veia porta e na veia renal.

A **túnica adventícia** consiste em fibras colágenas e fibroblastos com poucas fibras nervosas. Nas grandes veias, os *vasa vasorum* penetram a parede.

Uma característica peculiar das veias é a presença de **válvulas** que impedem o refluxo de sangue. Uma válvula é uma projeção da túnica íntima para o lúmen, coberta por células endoteliais e reforçada por fibras elásticas e colágenas.

Vasos linfáticos

As funções do sistema vascular linfático são (1) conduzir células imunes e linfa para os linfonodos, (2) remover o excesso de líquido acumulado nos espaços intersticiais e (3) transportar quilomícrons, partículas contendo lipídios, através dos vasos linfáticos quilíferos dentro das vilosidades intestinais (Cap. 16, Parte Baixa do Sistema Digestório). O fluxo de linfa se dá sob baixa pressão e é unidirecional.

Os **capilares linfáticos** formam redes nos espaços tissulares e começam como tubos dilatados com terminais fechados (**tubos com fundo cego**) nas proximidades dos capilares sanguíneos. Os capilares linfáticos coletam líquido tissular, a **linfa**. A parede de um **capilar linfático** consiste em uma única camada de células endoteliais **desprovidas de uma lâmina basal completa** (Fig. 12-11). Feixes de **filamentos de ancoragem** associados ao endotélio impedem que os capilares linfáticos colapsem durante mudanças na pressão intersticial e permitem a captação de componentes tissulares solúveis. **Os capilares linfáticos podem ser encontrados na maioria dos tecidos. As exceções são a cartilagem, o tecido ósseo, os epitélios, o sistema nervoso central, a medula óssea e a placenta.**

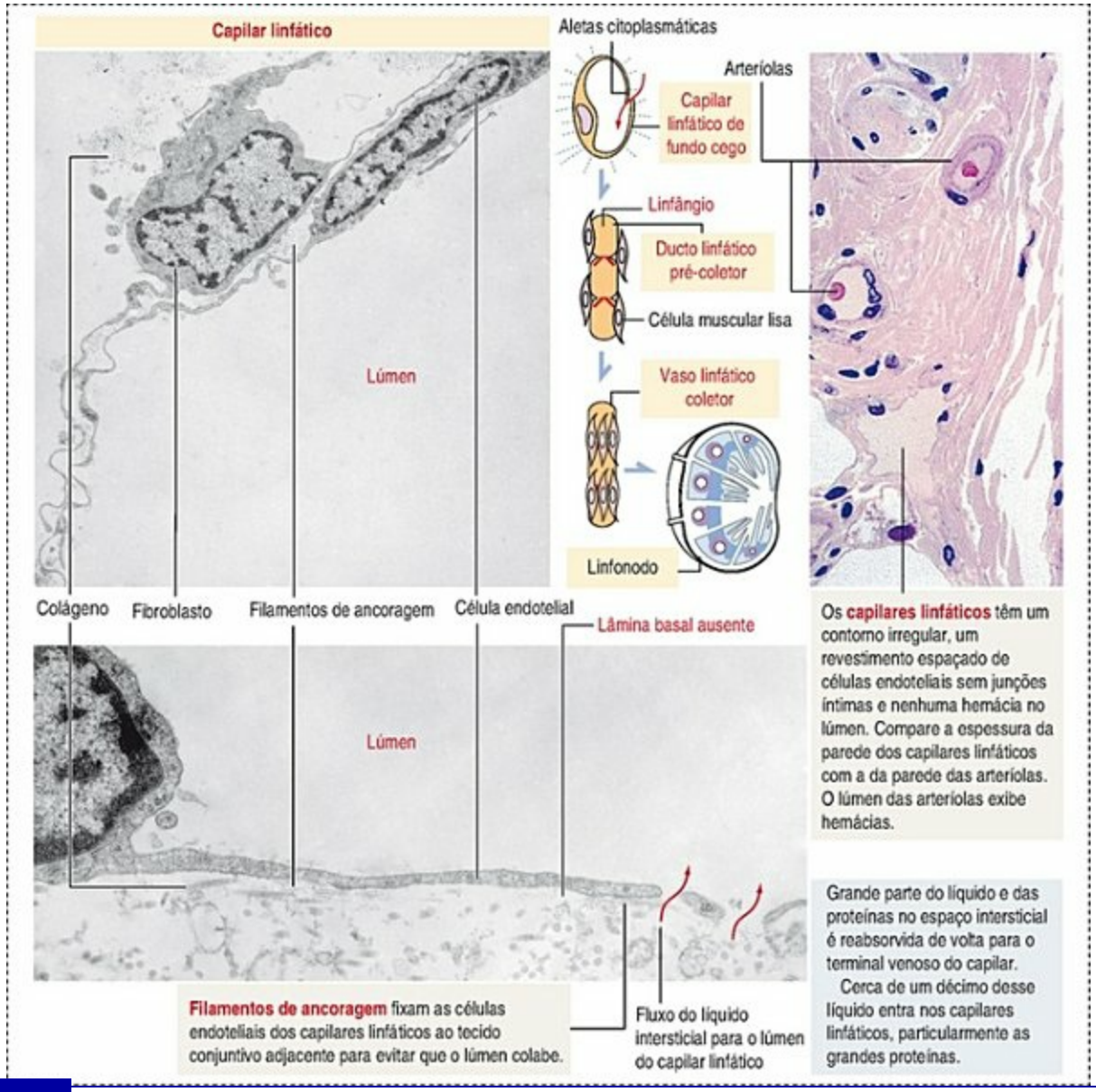


Figura 12-11 A origem do "fundo cego" dos capilares linfáticos

O acúmulo de líquido no espaço intersticial é um evento normal da circulação, e os capilares linfáticos de fundo cego captam o líquido em excesso. Um aumento no volume intraluminal no capilar linfático abre as bordas citoplásmicas sobrepostas, atraindo o líquido para dentro. Quando o capilar linfático se enche, as bordas sobrepostas, agindo como uma abertura valvar primária, se fecham, impedindo o fluxo retrógrado de líquido para o interstício.

Os capilares linfáticos convergem em **vasos linfáticos pré-coletores** que drenam a linfa para os **vasos linfáticos coletores**, **os quais são cercados por células musculares lisas que promovem a atividade de bombeamento intrínseco**. O movimento no tecido adjacente proporciona um bombeamento extrínseco passivo.

Os vasos coletores consistem em segmentos bulbosos separados por válvulas luminais. A contração sequencial de cada segmento, denominados **linfângios**, impulsiona o fluxo unidirecional de linfa (**Quadro 12-A**). Um vaso linfático coletor dá origem a **vasos linfáticos terminais** nas proximidades de um linfonodo. Esses vasos

linfáticos ramificam-se e tornam-se vasos linfáticos aferentes, que penetram a cápsula do linfonodo e liberam a linfa e seu conteúdo para o seio subcapsular. Os linfonodos distribuem-se ao longo do trajeto dos vasos linfáticos para filtrar a linfa antes de chegar aos ductos torácico e linfático direito. Um total de 2 a 3 L de linfa é produzido todos os dias.

Quadro 12-A Como ocorre o fluxo de linfa

- **Por contração intrínseca**

 Quando os linfáticos coletores ou vasos linfáticos maiores se expandem com linfa, o músculo liso da parede se contrai. Cada segmento do vaso linfático entre as válvulas sucessivas, denominadas **linfângios**, comporta-se como uma bomba automática: quando o segmento se enche de linfa, a parede se contrai, a válvula se abre e a linfa flui para o segmento seguinte. Esse processo continua por toda a extensão do vaso linfático até que o líquido finalmente acabe.

- **Por contração extrínseca**

 Além do mecanismo de contração intrínseca, fatores externos, como contração dos músculos adjacentes durante o exercício, pulsações arteriais e compressão de tecidos por forças externas ao corpo, causam o bombeamento. Quando a drenagem da linfa está comprometida, o líquido em excesso acumula-se nos espaços tissulares **(edema)**.

A linfa retorna à corrente sanguínea através de dois troncos principais: (1) o grande **ducto torácico** e (2) o pequeno **ducto linfático direito**.

Os vasos linfáticos maiores apresentam três camadas, semelhantes às das pequenas veias, porém com lúmen maior.

A **túnica íntima** consiste em um endotélio e uma camada subendotelial fina de tecido conjuntivo.

A **túnica média** contém poucas células de músculo liso em uma disposição concêntrica, separadas por fibras colágenas.

A **túnica adventícia** é constituída por tecido conjuntivo com fibras fibroelásticas.

Assim como as veias, os vasos linfáticos possuem **válvulas**, porém em número maior. A estrutura do **ducto torácico** é semelhante à de uma veia de tamanho médio, porém a túnica média muscular é mais proeminente.

Significado clínico: edema

O edema ocorre quando o volume do líquido intersticial aumenta, excedendo a capacidade de drenagem dos linfáticos, ou quando os vasos linfáticos ficam bloqueados. O tecido subcutâneo tem a capacidade de acumular líquido intersticial e dá origem ao edema clínico (Quadro 12-B).

Quadro 12-B Distúrbios vasculares linfáticos

- O **linfedema** é causado por um defeito no transporte de linfa decorrente do desenvolvimento anormal do vaso ou de vasos linfáticos lesionados. O acúmulo de líquido e proteínas nos espaços intersticiais leva ao linfedema. O líquido rico em proteínas no espaço intersticial inicia uma reação inflamatória causando fibrose, comprometimento das respostas imunológicas e degeneração adiposa do tecido conjuntivo.
- A **filariose (elefantíase)** é uma infecção parasitária dos vasos linfáticos pelos vermes *Wuchereria banconfti* ou *Brugia malayi*, transmitida por picadas de mosquitos. Essa afecção compromete os vasos linfáticos com linfedema crônico das pernas e dos genitais. A filariose ocorre em países tropicais.
- A **ascite quilosa** e o **quilotórax** são causados pelo acúmulo de líquido com alto teor lipídico, ou quilo, no abdome ou no tórax, em consequência de trauma, obstrução ou desenvolvimento anormal de vasos linfáticos.

Em pacientes com lesões capilares extensas (queimaduras), tanto líquido intravascular quanto proteínas plasmáticas escapam para o espaço intersticial. As proteínas acumuladas no compartimento intersticial aumentam a pressão oncótica, levando a perda de líquido adicional em virtude da maior força osmótica fora do leito capilar.

Disposições capilares especiais: sistemas glomerular e porta

Em geral, o sangue de uma arteríola flui em uma rede capilar e é drenado por uma vênula. Existem dois sistemas capilares especializados que divergem dessa disposição padrão (Fig. 12-12): (1) o **sistema glomerular** e (2) o **sistema porta**.

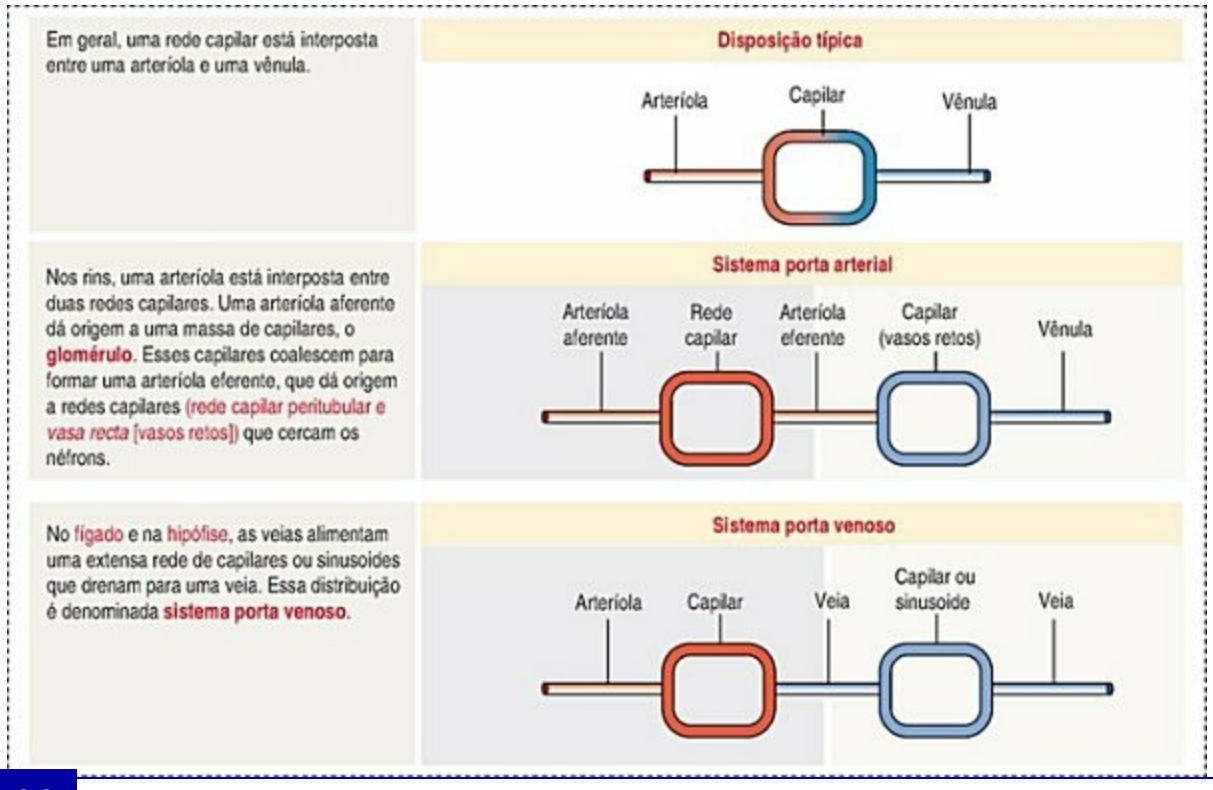


Figura 12-12 Sistemas glomerular e porta

Nos rins, uma **arteríola aferente** escoa em uma rede capilar denominada **glomérulo**. Os capilares glomerulares coalescem formando uma **arteríola eferente**, que se ramifica em outra rede capilar denominada ***vasa recta*** (vasos retos), que cerca os membros da alça de Henle e tem um papel significativo na formação da urina. O sistema glomerular é essencial à filtração de sangue no corpúsculo renal (Cap. 14, Sistema Urinário).

No **sistema porta**, capilares intestinais escoam pela veia porta para o fígado. No **fígado**, a veia porta ramifica-se em sinusoides venosos entre cordões de hepatócitos. O sangue flui dos sinusoides para uma veia coletora e depois de volta ao coração via veia cava inferior.

Um sistema porta semelhante é observado na hipófise. Vênulas conectam o plexo sinusoidal primário do hipotálamo (eminência mediana) com o plexo secundário no lobo anterior da hipófise, formando o **sistema porta-hipofisário**, o qual transporta fatores de liberação do hipotálamo para estimular a secreção de hormônios na corrente sanguínea pelas células da hipófise anterior (adeno-hipófise).

Regulação do fluxo sanguíneo mediada pela célula endotelial

A concepção geral de que o endotélio é apenas um epitélio simples pavimentoso inerte que reveste os vasos sanguíneos não é mais correta. Além de permitir a passagem de moléculas e gases e de reter as células sanguíneas e grandes moléculas, as células endoteliais produzem **substâncias vasoativas** que conseguem induzir a contração e o relaxamento do músculo liso da parede vascular (Fig. 12-13).

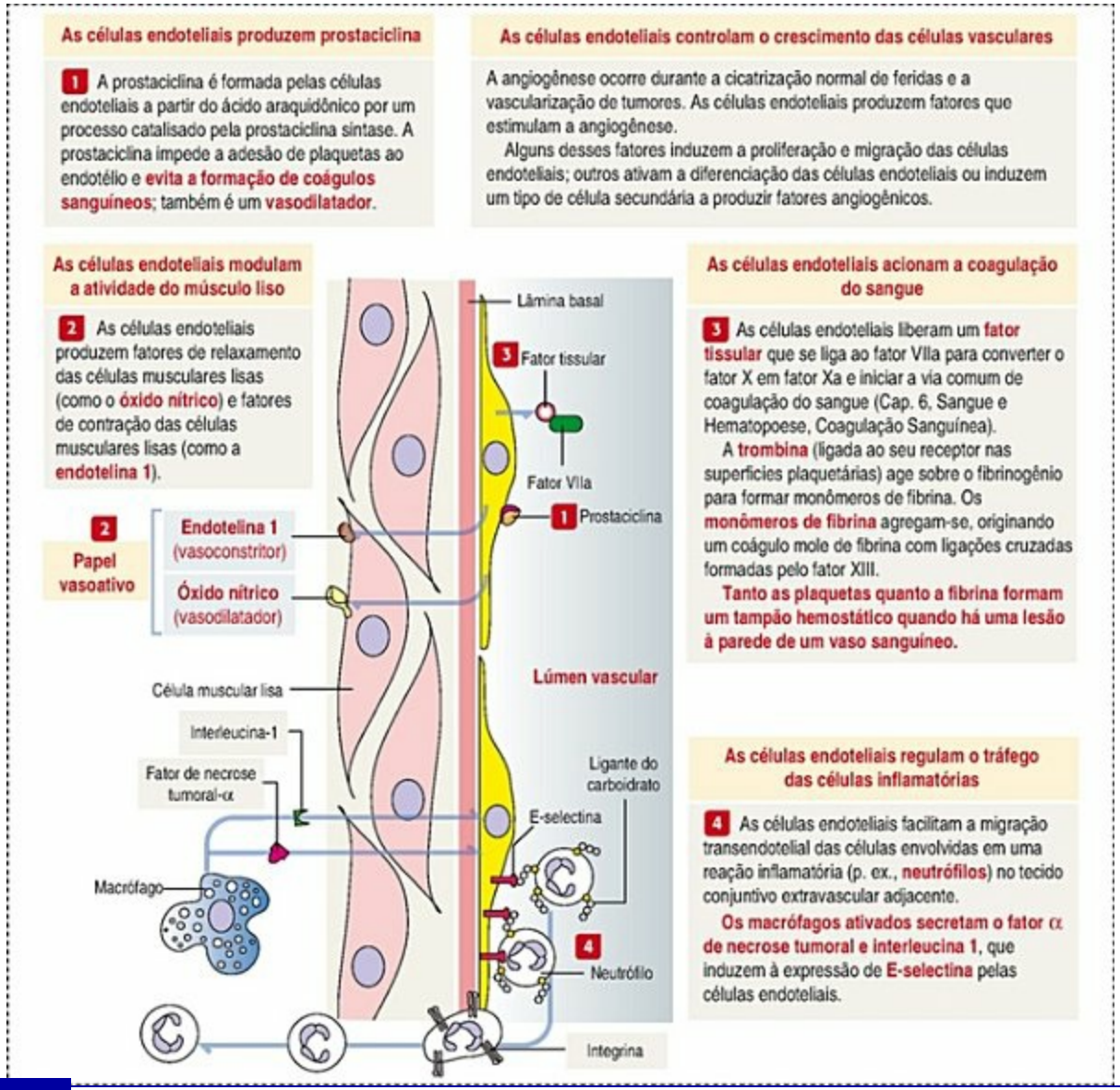


Figura 12-13 Endotélio

O **óxido nítrico**, sintetizado pelas células endoteliais a partir da L-arginina sob estimulação da acetilcolina ou de outros agentes, ativa a enzima guanilato ciclase e, consequentemente, a produção de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), que induz o **relaxamento** das células musculares lisas da parede vascular. A **endotelina 1** é um peptídio **vasoconstritor** muito potente produzido pelas células endoteliais.

A **prostaciclina**, sintetizada a partir do ácido araquidônico pela ação da ciclo-oxigenase e prostaciclina sintase nas células endoteliais, determina o **relaxamento** das células musculares lisas vasculares pela ação do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). A prostaciclina sintética é usada para produzir vasodilatação no **fenômeno de Raynaud** grave (dor e descoloração dos dedos das mãos e dos pés produzidas por vasospasmo), na **isquemia** e no tratamento da **hipertensão pulmonar**. A prostaciclina também **impede a adesão e a agregação plaquetária que levam à formação de coágulos sanguíneos.**

O endotélio tem um **papel passivo** na troca transcapilar de solventes e solutos por **difusão**, **filtração** e **pinocitose**. A permeabilidade das células endoteliais capilares é

tecido-específica. Os sinusoides hepáticos são mais permeáveis à albumina do que os capilares do glomérulo renal. Além disso, existe uma permeabilidade topográfica. As células endoteliais no terminal venoso são mais permeáveis do que as no terminal arterial. As vênulas pós-capilares apresentam maior permeabilidade a leucócitos.

Por fim, é preciso lembrar sobre a importância das células endoteliais no processo de **endereçamento (*homing*) celular** e **inflamação**.

Significado clínico: aterosclerose

Aterosclerose é o espessamento e endurecimento das paredes das artérias causados por **placas ateroscleróticas** de lipídios, células e tecido conjuntivo depositadas na **túnica íntima**, que ocorre com frequência em artérias que sofrem pressão sanguínea elevada, não afeta veias e é a principal causa de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e gangrena isquêmica.

A aterosclerose é atualmente reconhecida como uma doença inflamatória crônica, caracterizada por traços de inflamação em todos os estágios de seu desenvolvimento (Fig. 12-14). O processo aterosclerótico é iniciado quando **lipoproteínas de baixa densidade** (**LDLs**) contendo colesterol acumulam-se na íntima em consequência de disfunção das células endoteliais. Um endotélio não funcional expressa a **molécula de adesão celular vascular-1** (**VCAM-1**), que faz com que **monócitos** se fixem na superfície das células endoteliais, atravessem o endotélio e penetrem a íntima do vaso sanguíneo. Em seguida, os monócitos diferenciam-se em **macrófagos** que expressam em sua superfície o **receptor de varredura-A** (**SR-A**), o qual capta uma forma modificada de LDL (**LDL oxidada**), e o acúmulo substancial transforma os macrófagos em **células espumosas** carregadas de colesterol. Os macrófagos espumosos constituem o **núcleo ateromatoso** da placa aterosclerótica.

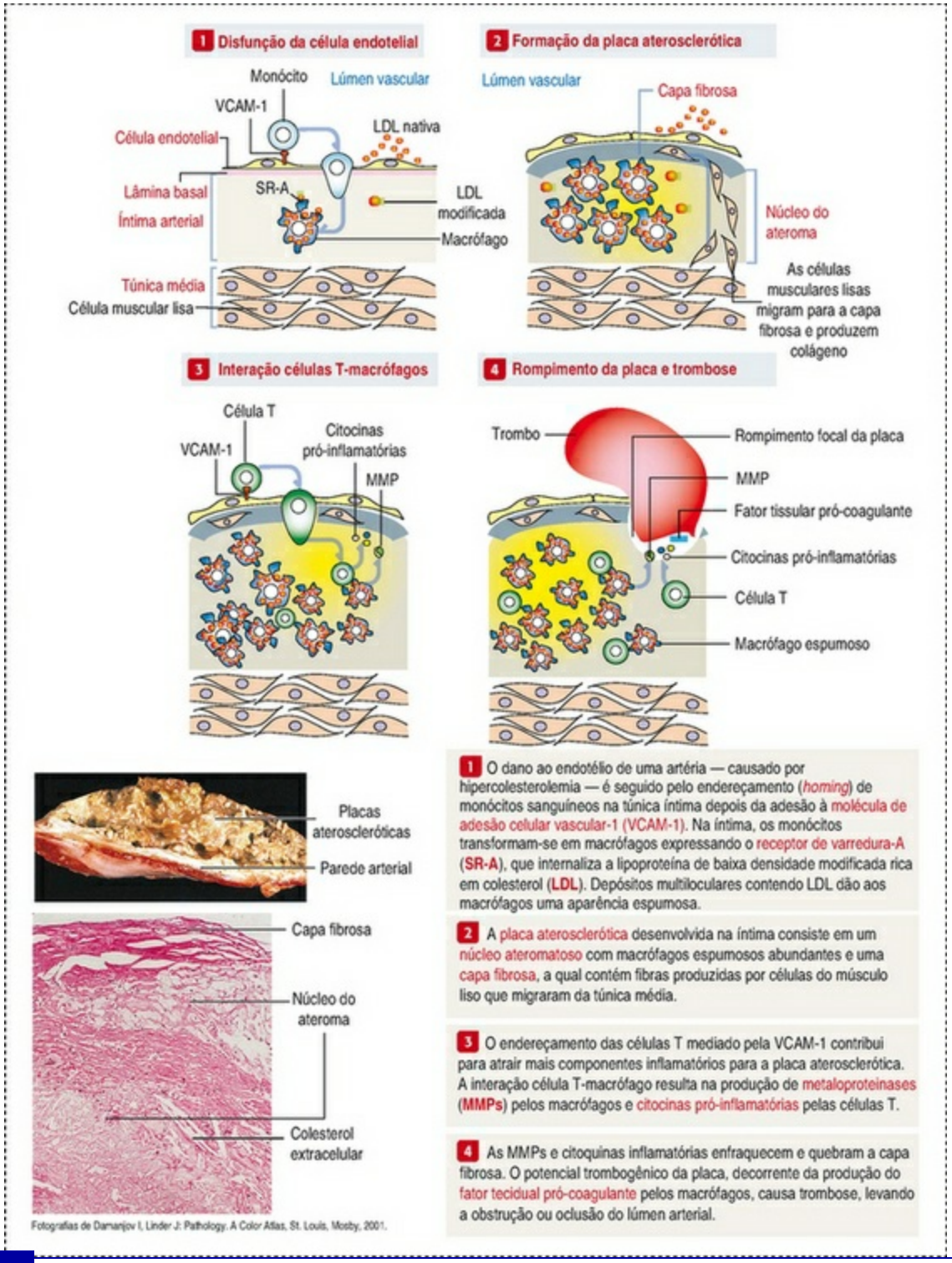


Figura 12-14 Formação de uma placa aterosclerótica

O núcleo ateromatoso continua a aumentar, e as células musculares lisas da túnica muscular migram para a íntima, formando uma **capa fibrosa** de colágeno sobre o núcleo ateromatoso. O endotélio recobre a capa fibrosa. O núcleo lipídico aumenta e desencadeia uma resposta inflamatória atraindo células T que estimulam os macrófagos espumosos a produzir **metaloproteinases**, que, em conjunto com **citoquinas pró-inflamatórias** produzidas pelas células T, enfraquecem a capa fibrosa, tornando-a suscetível ao rompimento que predispõe à **trombose** na presença do **fator tecidual pró-coagulante.** Um trombo aumentado acabará obstruindo ou bloqueando o lúmen do vaso sanguíneo afetado.

Os principais vasos sanguíneos acometidos são a **aorta abdominal** e as **artérias coronárias** e **encefálicas**. A **aterosclerose coronariana** causa **doença cardíaca isquêmica** e, quando as lesões arteriais são complicadas por trombose, ocorre o **infarto do miocárdio**. A aterotrombose dos vasos encefálicos é a principal causa de **infarto cerebral**, também conhecido como **acidente vascular encefálico**, uma das causas mais comuns de doença neurológica. A arteriosclerose da aorta abdominal leva ao **aneurisma da aorta abdominal**, uma dilatação que ocasionalmente se rompe e produz hemorragia fatal.

A aterosclerose está correlacionada aos níveis séricos de colesterol ou **lipoproteína de baixa densidade** (**LDL**). Um defeito genético no metabolismo das lipoproteínas (**hipercolesterolemia familiar**) está associado a aterosclerose e infarto do miocárdio antes de os pacientes atingirem os 20 anos de idade. Discutimos no Capítulo 2, Glândulas Epiteliais, que a hipercolesterolemia familiar é causada por defeitos no receptor de LDL, resultando no aumento dos níveis circulantes de LDL no sangue. Diferentemente do LDL, a **lipoproteína de alta densidade** (**HDL**) transporta colesterol para o fígado para ser excretado na bile (veja a seção sobre vesícula biliar do Cap. 17, Glândulas Digestórias).

Vasculogênese e angiogênese

Depois do nascimento, a angiogênese contribui para o crescimento dos órgãos. No adulto, grande parte dos vasos sanguíneos permanece estável, e a angiogênese ocorre no endométrio e nos ovários durante o ciclo menstrual e na placenta durante a gravidez. Sob condições patológicas, a angiogênese é excessiva em afecções malignas (**Quadro 12-C**), oculares (degeneração macular relacionada à idade) e inflamatórias.

Quadro 12-C Sarcoma de Kaposi

- O **sarcoma de Kaposi** é um tumor caracterizado por nódulos vasculares na pele, na mucosa e em órgãos internos, encontrado com frequência em pacientes de AIDS.
- Os nódulos vasculares consistem em células tumorais fusiformes e espaços vasculares altamente desenvolvidos. As células fusiformes expressam marcadores de células endoteliais sanguíneas e linfáticas, sugerindo uma origem endotelial para essas células. Os produtos de transcrição das células tumorais do sarcoma de Kaposi estão fortemente relacionados a células endoteliais linfáticas normais.

A compreensão da vasculogênese e da angiogênese é relevante para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que produzam a revascularização de tecidos isquêmicos ou que inibam a angiogênese no câncer e nos distúrbios oculares, articulares ou dermatológicos.

O sistema vascular é formado por dois processos (Fig. 12-15):

1. **Vasculogênese**, um processo iniciado pela coalescência de **progenitores endoteliais vasculares** livres e migratórios, ou **angioblastos**, durante a **embriogênese**, para formar uma **rede vascular primitiva no saco vitelino e nos vasos axiais do tronco**. A vasculogênese é essencial à sobrevida embrionária.
2. **Angiogênese**, um processo iniciado em um **vaso preexistente** e observado no embrião e no adulto. A angiogênese no adulto ocorre durante o ciclo menstrual uterino, crescimento placentário, cicatrização de feridas e respostas inflamatórias. Conforme discutiremos a seguir, a angiogênese tumoral é uma forma específica de angiogênese com importantes implicações clínicas.

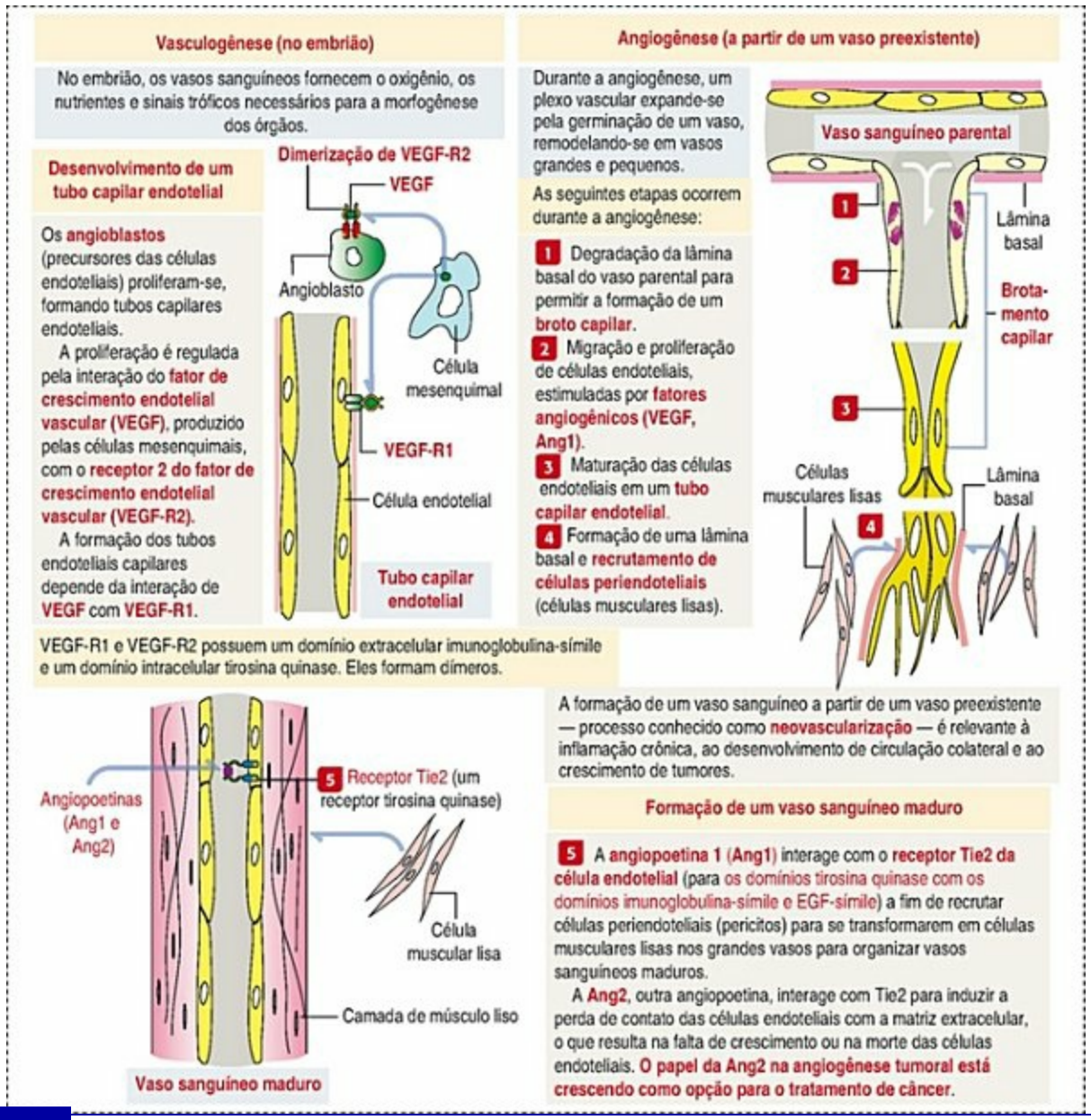


Figura 12-15 Angiogênese

As células endoteliais estão envolvidas na vasculogênese e na angiogênese. As

células endoteliais migram, proliferam-se e reúnem-se em tubos que contêm o sangue. Células periendoteliais (células musculares lisas, pericitos e fibroblastos) são recrutadas para circundar os tubos endoteliais recém-formados.

As seguintes moléculas são fundamentais à morfogênese vascular: (1) **fatores de crescimento endotelial vascular** (**VEGFs**), com afinidade de ligação a dois receptores diferentes, **VEGF-R1** e **VEGF-R2**, presentes nas células endoteliais; (2) **Tie2**, um receptor tirosina quinase que modula uma cascata de sinalização necessária à indução ou inibição da proliferação de células endoteliais. As **angiopoetinas 1** e **2** (**Ang1** e **Ang2**) ligam-se ao receptor **Tie2** (para a tirosina quinase com domínios imunoglobulina-símile e EGF-símile). A ligação da Ang1 ao Tie2 tem um efeito estabilizador nos vasos sanguíneos (pró-angiogênicos), ao passo que a ligação da Ang2 ao Tie2 apresenta um efeito desestabilizador (antiangiogênico).

A região extracelular dos receptores VEGF-R e Tie é um domínio imunoglobulina-símile; o domínio intracelular tem uma atividade tirosina quinase. Em consequência da interação com seu ligante, os receptores dimerizam-se e o domínio intracelular autofosforila-se.

O **receptor Notch** é uma terceira via (Fig. 12-16). A sinalização do receptor Notch facilita a sobrevivência das células endoteliais pela ativação da expressão de um VEGF-R que protege as células endoteliais da apoptose. Os **ligantes Delta-símile** (DII1, DII3 e DII4) e **Jagged** (Jagged 1 e Jagged 2) do receptor Notch desempenham papéis importantes na angiogênese normal e tumoral ao regular as ações de VEGF.

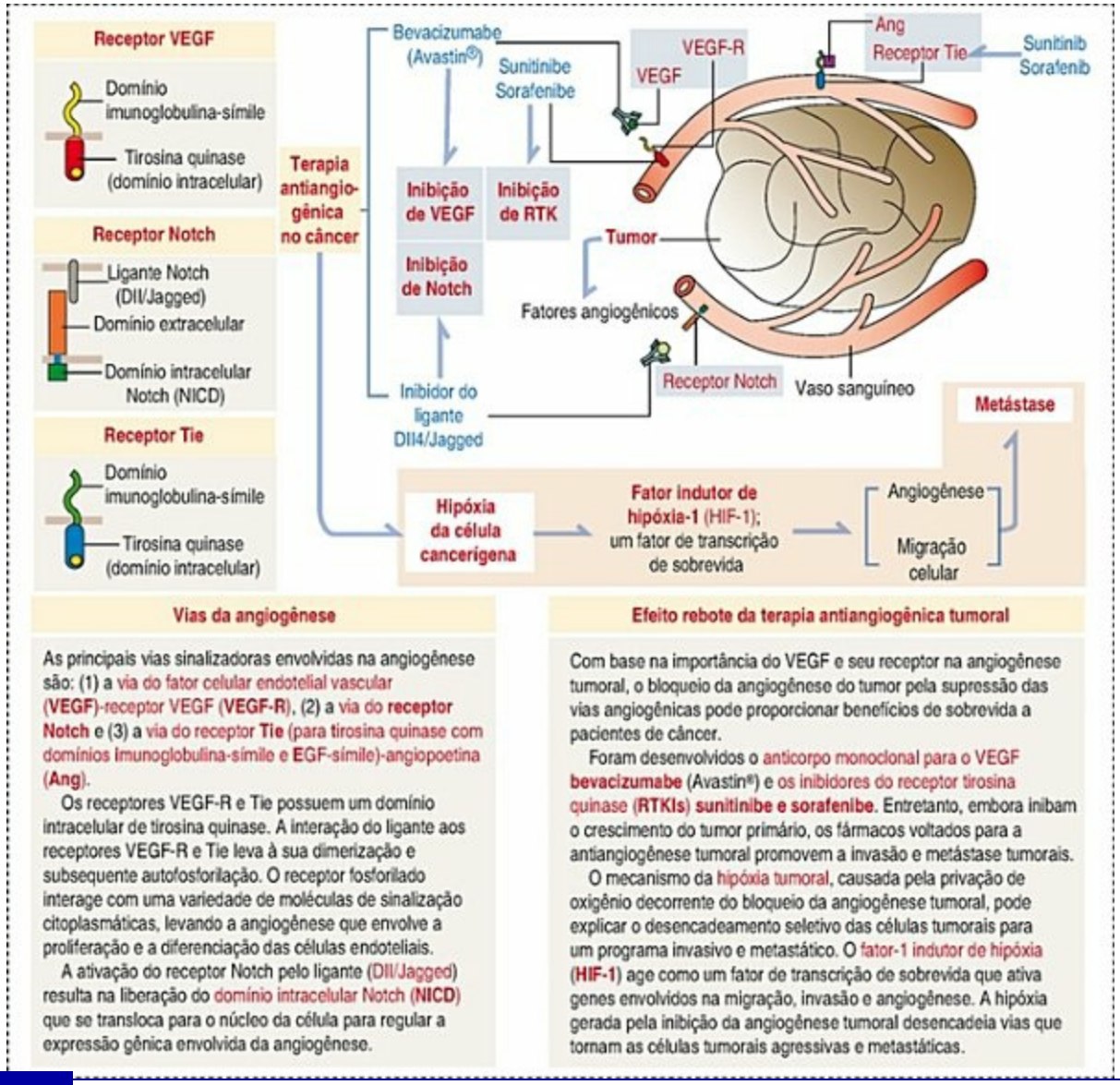


Figura 12-16 Angiogênese tumoral

A ativação da sinalização de Notch depende da interação entre as células, ocorrendo quando o domínio extracelular do receptor Notch interage com um ligante encontrado na superfície de uma célula próxima. Os receptores Notch participam na regulação transcricional por um mecanismo singular envolvendo a divisão do domínio intracelular de Notch (**NICD**), que, em seguida, se transloca para o núcleo e regula a expressão do gene.

Significado clínico: angiogênese em tumores e terapia antitumoral

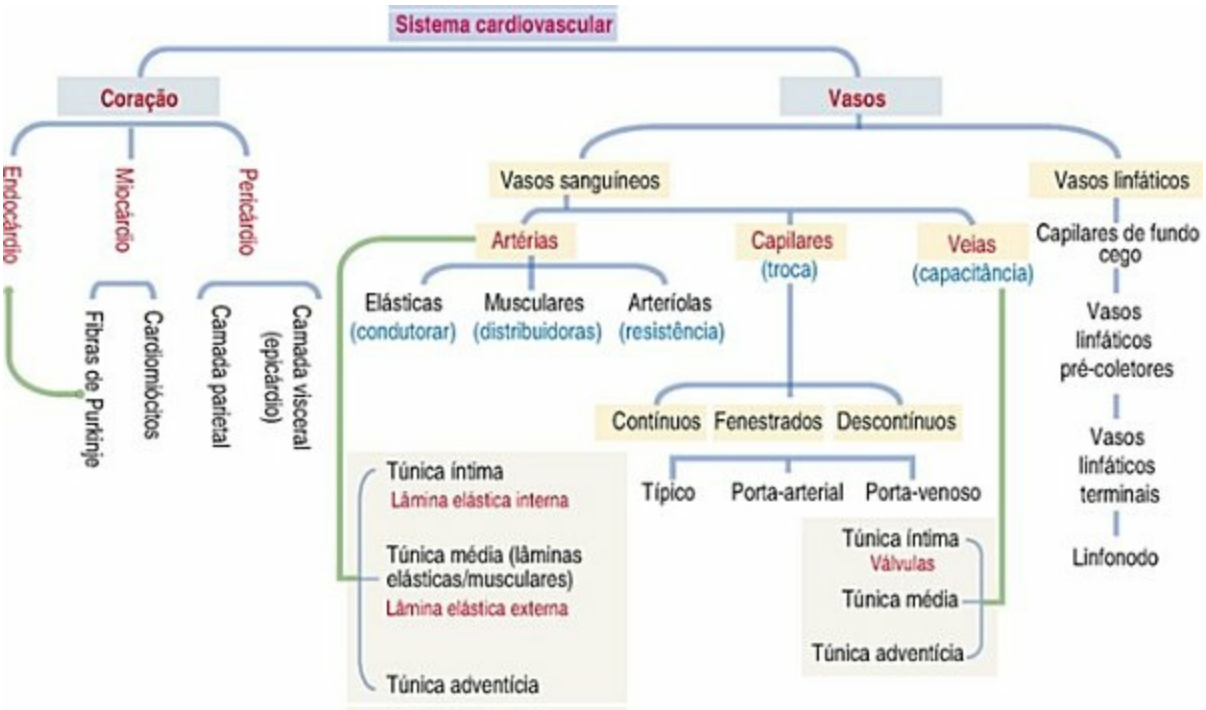
Todas as três vias de sinalização, VEGF-R-VEGF, Tie-Ang e receptores Notch DII/Jagged, contribuem de maneira sinérgica para o processo de angiogênese. Os agentes antiangiogênicos exercem efeitos terapêuticos ao bloquear determinados receptores específicos da via VEGF-VEGF-R, mas nenhum consegue bloquear totalmente todos os componentes. Assim, a sinalização da angiogênese pode continuar através de outras vias sinalizadoras.

No Capítulo 4, Tecido Conjuntivo, discutimos a biologia molecular da invasão tumoral. Mencionamos brevemente que os tumores produzem **fatores angiogênicos** que aumentam a vascularização e a nutrição de um tumor invasor. Esses fatores angiogênicos são semelhantes aos produzidos durante a cicatrização normal das feridas. Além disso, indicamos que vasos sanguíneos recém-formados facilitam a disseminação de células tumorais em tecidos distantes (**metástase**).

Considerando a crença de que o bloqueio de suprimento sanguíneo priva os tumores de alimento e a importância do VEGF e seu receptor bem como de inibidores do receptor tirosina quinase (**RTKIs**) na angiogênese, foram desenvolvidas condutas terapêuticas antiangiogênicas para os tumores a fim de proporcionar aos pacientes de câncer a maior sobrevida possível. A terapia com inibidores da angiogênese reduz o crescimento do tumor, mas promove invasividade e metástase (Fig. 12-16).

Como é possível explicar a invasividade e a metástase tumoral depois da terapia voltada para VEGF? Um mecanismo possível é a **hipóxia tumoral**. Depois do tratamento antiangiogênico do tumor, a falta de suprimento de oxigênio ao tumor seleciona para metástase as células menos sensíveis ao tratamento. Essas células escapam do ambiente de hipóxia, levando ao crescimento da metástase pela expressão do **fator indutor de hipóxia-1** (**HIF-1**), um fator de sobrevida das células cancerígenas pela ativação da transcrição dos genes envolvidos na angiogênese. Discutimos no Capítulo 6, Sangue e Hematopoese, o papel do fator-1α indutor de hipóxia na produção de eritropoetina, um regulador da eritropoese, sob condições de baixa tensão de oxigênio.

A identificação de biomarcadores para monitorar o desencadeamento de metástase e a resistência das células cancerígenas a estratégias antiangiogênicas poderia compensar os efeitos adversos da terapia antitumoral.



Conceitos essenciais | Sistema Cardiovascular

• **Coração.** A parede do coração consiste em três camadas: (1) **endocárdio**, formado por um revestimento endotelial e tecidos conjuntivos subendoteliais; (2) **miocárdio**, formado por três tipos de músculo cardíaco: músculo atrial, músculo ventricular e fibras musculares condutoras de Purkinje; e (3) **epicárdio**, revestido por um mesotélio voltado para o espaço pericárdico seroso; é a camada visceral do pericárdio. Os cardiócitos do átrio produzem o **fator natriurético atrial**, uma proteína que estimula a diurese e a natriurese.

Os **sistemas condutores do coração** consistem no nó sinusal (ou nó sinoatrial [S-A]); na via internodal, ligando o nó sinusal ao nó atrioventricular (A-V); no feixe atrioventricular, ligando os átrios aos ventrículos; nos feixes direito e esquerdo das fibras de Purkinje.

Os **cardiomiócitos** são células estriadas com um núcleo central e estão ligados uns aos outros por **discos intercalares**. Os componentes transversais do disco intercalar são faixas aderentes e desmossomos; junções comunicantes estão presentes no componente longitudinal. O citoplasma contém miofibrilas. Células de Purkinje estão dispostas sob o endocárdio nos dois lados do septo interventricular. Comparados aos cardiomiócitos, o número de fibrilas nas fibras de Purkinje é menor, o diâmetro das fibras é maior e o citoplasma contém glicogênio em abundância.

• A **circulação** divide-se em circulação sistêmica ou periférica e circulação pulmonar.

As **artérias** conduzem o sangue do coração para os capilares. A parede das artérias consiste em três camadas: (1) a **túnica íntima** (endotélio, tecido conjuntivo subendotelial e lâmina elástica interna); (2) a **túnica média** (células musculares lisas cercadas por fibras colágenas e bainhas elásticas); e (3) a **túnica externa** ou **adventícia** (tecido conjuntivo, vasos e nervos).

Existem três grupos principais de artérias: (1) artérias elásticas de grande calibre; (2) artérias médio calibre; e (3) pequenas artérias e arteríolas.

As **artérias elásticas de grande calibre** são **vasos condutores**. A **aorta** é um exemplo. Lâminas elásticas fenestradas e células musculares lisas produtoras de elástico estão presentes na túnica média. Os **aneurismas da aorta** são provocados por **aterosclerose** ou defeitos na síntese e montagem das fibras elásticas (**síndrome de Marfan, aneurisma dissecante)**.

As **artérias de médio calibre** são vasos distribuidores. A túnica média mostra uma redução de fibras elásticas e um aumento de fibras musculares lisas. Uma lâmina elástica externa é vista na junção túnica média-adventícia.

As **arteríolas são vasos de resistência**. Elas regulam a distribuição de sangue para a microcirculação por vasoconstrição e vasodilatação e são os principais determinantes da pressão sanguínea sistêmica. A túnica média consiste em duas a cinco camadas de músculo liso.

Os **capilares são vasos de troca**. O leito microvascular, o local da microcirculação, consiste em **arteríola terminal**, **metarteríola**, **leito capilar** e **vênulas pós-capilares**. O leito capilar consiste em capilares um pouco maiores (denominados **canais de passagem** ou **preferenciais**), caracterizados pelo fluxo sanguíneo **contínuo**, e em pequenos capilares (denominados **capilares verdadeiros**), nos quais o fluxo de sangue é **intermitente**. **Esfíncteres pré-capilares** (células musculares lisas) estão localizados no mesmo sítio de origem dos capilares verdadeiros a partir

da arteríola ou metarteríola. A circulação capilar pode ser desviada por **canais de passagem** que conectam arteríolas terminais às vênulas pós-capilares. **Desvios (*shunts*) arteriovenosos**, ou **anastomoses**, conectam as arteríolas às vênulas pós-capilares, desviando o sangue do leito microvascular.

Existem **três tipos de capilares: contínuos**, **fenestrados** e **descontínuos** (**sinusoides**). Os capilares contínuos são revestidos por um endotélio pavimentoso simples e lâmina basal completos. Pericitos, semelhantes às células musculares lisas, podem estar presentes entre o endotélio e a lâmina basal. As células endoteliais apresentam duas características: são ligadas por **junções de oclusão**, e o transporte de solutos e líquidos é feito por **cavéolas** e **vesículas de pinocitose**.

Os **capilares fenestrados** possuem poros, ou **fenestrações**, com ou sem diafragmas.

Os **capilares descontínuos** apresentam **revestimento endotelial** e lâmina basal **incompletos**. Observam-se espaços entre as células endoteliais e dentro delas.

As **veias são vasos de capacitância ou reservatórios**. O sistema venoso começa com uma **vênula pós-capilar** (o local de migração das hemácias para os tecidos por **diapedese**), consistindo em um tubo endotelial cercado por uma lâmina basal, e uma adventícia de conjuntivo frouxo. Nos tecidos linfáticos, as células endoteliais das vênulas pós-capilares são mais altas (**vênulas de endotélio alto**). As vênulas pós-capilares convergem para formar **vênulas musculares**, que dão origem a **vênulas coletoras**, levando a **veias** de diâmetro cada vez maior.

As veias têm as seguintes características: (1) com frequência não se distingue uma túnica média de uma túnica adventícia; (2) não se visualiza uma lâmina elástica distinta; (3) as veias possuem **válvulas**, projeções da túnica íntima no lúmen, para impedir o refluxo de sangue.

Os **vasos linfáticos** conduzem células imunes e linfa para os linfonodos, removem o excesso de líquido acumulado nos espaços intersticiais e transportam quilomícrons coletados pelos vasos linfáticos quilíferos. O fluxo de linfa se dá sob pressão baixa e unidirecional.

Os capilares linfáticos começam como tubos cegos e dilatados revestidos por células endoteliais sem uma lâmina basal e mantidos abertos por feixes de filamentos de ancoragem. Os vasos linfáticos não são encontrados em cartilagens, ossos, epitélios, no sistema nervoso central e na placenta.

Os capilares linfáticos convergem em **vasos linfáticos pré-coletores**, drenando linfa para os **vasos linfáticos coletores** cercados por células musculares lisas, fornecendo uma atividade de bombeamento intrínseca. Os **linfângios** são segmentos bulbosos separados por **válvulas** luminais. Os **vasos linfáticos terminais** são vistos na proximidade de um linfonodo. A linfa retorna à circulação sanguínea através do grande **ducto torácico** e do **ducto linfático direito** menor.

O **linfedema** é causado por um defeito no transporte de linfa determinado por desenvolvimento anormal ou por um vaso linfático danificado. A **filariose** (elefantíase) é causada por uma infecção parasitária dos vasos linfáticos. O linfedema crônico das pernas e da genitália é característico. **Ascite quilosa** e **quilotórax** são o acúmulo de linfa com alto teor de gordura (quilo) no abdome e no tórax, causado por traumatismo, obstrução ou desenvolvimento anormal dos vasos linfáticos.

- **Arranjos capilares especiais**. (1) **Sistema porta arterial**: arteríola aferente seguida por uma rede capilar que drena em uma arteríola eferente (em vez de em uma vênula). (2) **Sistema porta venoso**: capilar drenado por uma veia, que dá origem a capilares venosos ou sinusoides e continua com uma veia.
- **Funções das células endoteliais**. (1) Produção de **prostaciclina** (a partir do ácido araquidônico) para evitar a

adesão de plaquetas ao endotélio e a formação de coágulos intravasculares de sangue, bem como para determinar o relaxamento da parede de células musculares lisas. (2) Produção de **fatores angiogênicos** durante a cicatrização normal de feridas e vascularização de tumores. (3) Iniciação da coagulação sanguínea pelo **fator** de relaxamento **tecidual** para ativar o fator VIIa a converter o fator X em fator Xa. (4) Regulação da atividade do músculo liso (o **óxido nítrico** produz **vasodilatação**; a **endotelina 1** aciona a **vasoconstrição**). (5) **Regulação do tráfego de células inflamatórias**. Os macrófagos no tecido conjuntivo produzem o fator de necrose tumoral-α (TNF-α) e a interleucina-1, acelerando o endereçamento (*homing*) das células inflamatórias para bloquear a ação de patógenos.

- **Doenças arteriais. Aterosclerose** é o espessamento das paredes arteriais causado por **placas ateroscleróticas** de lipídios, células e tecido conjuntivo na túnica íntima. É uma **doença inflamatória crônica** que envolve a participação de monócitos que se transformam em macrófagos que internalizam **lipoproteína de baixa densidade** (**LDL**) modificada. As células musculares lisas migratórias da túnica média formam uma capa fibrosa entre a placa e o endotélio. As células T atraídas para a placa interagem com os macrófagos carregados de colesterol, produzindo substâncias pró-inflamatórias e metaloproteinases que rompem a placa e predispõem à **trombose**. A aorta abdominal assim como as artérias coronária e encefálica são os principais vasos sanguíneos acometidos. As complicações são aneurisma da aorta abdominal, infarto agudo do miocárdio e infarto vascular encefálico (derrame). A **hipercolesterolemia familiar** é um defeito genético no metabolismo das lipoproteínas causado por um defeito no receptor que internaliza a LDL.
- **Vasculogênese e angiogênese**. A **vasculogênese** é o processo iniciado por progenitores endoteliais vasculares (denominados angioblastos) durante a embriogênese.

 A **angiogênese** é um processo de formação de vasos iniciado a partir de um vaso preexistente, observada no embrião e no adulto. As células endoteliais estão envolvidas na vasculogênese e na angiogênese.

 Durante a vasculogênese, os **angioblastos** proliferam-se e reúnem-se em tubos contendo sangue. As células periendoteliais (células musculares lisas, pericitos e fibroblastos) são recrutadas para completar a formação do vaso. A proliferação endotelial é regulada pelo fator de crescimento endotelial vascular **(VEGF)**, produzido pelas células mesenquimais, ligado ao seu receptor **VEGF-R1**. A **angiopoetina** interage com o receptor da célula endotelial **Tie2** para recrutar células periendoteliais (pericitos e células musculares lisas). Durante a angiogênese, um **broto capilar** é formado a partir de um vaso preexistente. As células endoteliais, estimuladas pelo VEGF e pela angiopoetina, formam um tubo endotelial. Segue-se o recrutamento de células periendoteliais.

 A **via do receptor Notch** contribui, em conjunto com as vias VEGF-VEGF-R e Tie1-angiopoetina, para o processo de angiogênese.
- **Angiogênese tumoral**. O bloqueio do suprimento de sangue priva os tumores de alimento. Foram desenvolvidas condutas terapêuticas antiangiogênicas para os tumores que interrompem as vias angiogênicas. A hipóxia do tumor reduz o tamanho do tumor, mas também células cancerosas, menos sensíveis à hipóxia, escapam do sítio do tumor e estabelecem o crescimento metastático tumoral pela expressão do **fator indutor de hipóxia-1**, um fator de transcrição que ativa os genes envolvidos na angiogênese.

13.

SISTEMA RESPIRATÓRIO

Descrição geral do sistema respiratório

O sistema respiratório é constituído por três porções principais que apresentam funções específicas:

1. Uma **porção condutora de ar**.
2. Uma **porção respiratória** para a troca gasosa entre o sangue e o ar.
3. Um **mecanismo de ventilação**, impulsionado pelos movimentos expiratórios e inspiratórios da caixa torácica.

A **porção condutora de ar** consiste, sequencialmente, nas seguintes porções: **cavidades nasais** e **seios paranasais**, parte nasal da faringe (**nasofaringe**), parte oral da faringe (**orofaringe**), **laringe**, **traqueia**, **brônquios** e **bronquíolos**. A parte oral da faringe participa também do transporte de alimentos. A **porção condutora** oferece uma passagem para o ar inalado e exalado da porção respiratória.

A **porção respiratória** é composta, sequencialmente, pelos **bronquíolos respiratórios**, **ductos alveolares**, **sacos alveolares** e **alvéolos**. A principal função é a troca de gases entre o ar e o sangue.

A respiração envolve a participação de um **mecanismo de ventilação**. O influxo (inspiração) e o efluxo (expiração) de ar ocorrem com o auxílio de quatro elementos:

1. A **caixa torácica** ou **gradil costal**.
2. Os **músculos intercostais** associados.
3. O **músculo diafragma**.
4. O **tecido conjuntivo elástico dos pulmões**.

CAVIDADES NASAIS E SEIOS PARANASAIS

As cavidades nasais e os seios paranasais proporcionam uma extensa área de superfície para (1) o aquecimento e o umedecimento do ar e (2) a filtração de partículas de poeira presentes no ar inspirado. Além disso, o teto de cada cavidade nasal e parte da concha

superior contêm uma **mucosa olfatória** especializada.

Cada cavidade nasal, separada uma da outra pelo **septo nasal**, é formada pelo **vestíbulo**, pela **porção respiratória** e pela **área olfatória** (Fig. 13-1).

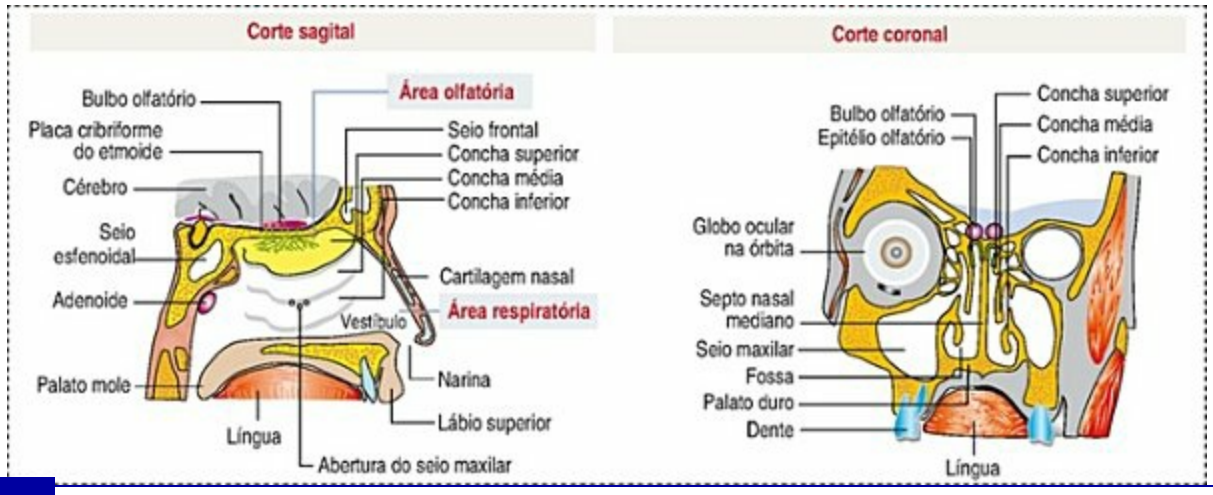


Figura 13-1 Cavidades nasais

O ar entra através das **narinas**, cuja superfície externa é revestida por um **epitélio estratificado pavimentoso ceratinizado**. No **vestíbulo**, o epitélio torna-se **não ceratinizado**.

A **porção respiratória** é revestida por um epitélio **pseudoestratificado**, **ciliado, com células caliciformes**, sustentado por uma lâmina própria de tecido conjuntivo com **glândulas seromucosas**. A lâmina própria possui um rico **plexo venoso superficial**, conhecido como **tecido cavernoso** ou **erétil**. A lâmina própria é contínua com o periósteo do osso ou com o pericôndrio da cartilagem, formando a parede das cavidades nasais.

Projetando-se para cada cavidade nasal a partir da parede lateral, encontram-se três placas curvadas de tecido ósseo cobertas por uma mucosa: os **ossos turbinados superior**, **médio** e **inferior**, ou **conchas nasais**.

As secreções das células caliciformes e das glândulas seromucosas mantêm a superfície mucosa úmida e umidificam o ar inspirado. O ar que entra é aquecido pelo sangue no plexo venoso, o qual flui na direção oposta à do ar inspirado (**fluxo contracorrente**). A natureza altamente vascularizada da mucosa nasal, em especial na parte anterior do septo nasal, é responsável por episódios comuns de sangramento (**epistaxe**) após traumatismo ou inflamação aguda (**rinite**).

As conchas nasais causam turbulência do fluxo de ar, facilitando, assim, o contato entre o ar e a camada espessa de muco que cobre a área respiratória de cada cavidade nasal. A camada espessa de muco detém as partículas do ar que são transportadas posteriormente por ação ciliar para a nasofaringe, onde são deglutidas com a saliva.

Os **seios paranasais** são cavidades cheias de ar que se situam dentro dos ossos do

crânio. São os **seios maxilar**, **frontal**, **etmoidal** (**células etmoidais**) e **esfenoidal**. Os seios são revestidos por uma mucosa respiratória com um delgado **epitélio pseudoestratificado, colunar** (ou **cilíndrico**) e **ciliado**, com poucas células caliciformes e glândulas na lâmina própria. Não há tecido erétil presente nos seios paranasais. Os seios comunicam-se com a cavidade nasal por meio de aberturas revestidas por um epitélio semelhante ao da cavidade nasal principal. Os seios etmoidais abrem-se sob as conchas superiores, e o seio maxilar abre-se sob a concha média.

Nasofaringe

A porção posterior das cavidades nasais é a nasofaringe, que na altura do palato mole torna-se a orofaringe.

As **tubas auditivas** (**tubas de Eustáquio**), que se estendem a partir da orelha média ou ouvido médio, abrem-se nas paredes laterais da nasofaringe.

A **nasofaringe** é revestida por uma mucosa que contém um **epitélio pseudoestratificado cilíndrico** semelhante ao das cavidades nasais, e transforma-se em **epitélio estratificado pavimentoso não ceratinizado** na orofaringe. Um abundante **tecido linfoide associado à mucosa** está presente sob o epitélio da nasofaringe, formando o **anel de Waldeyer**. As **tonsilas ofaríngeas** (**adenoides**) encontram-se nas regiões posterior e superior da nasofaringe.

Epitélio olfatório

O epitélio olfatório contém três tipos principais de células (Figs. 13-2 e 13-3): (1) **células basais**, (2) **células olfatórias** (neurônios bipolares) e (3) **células de sustentação ou sustentaculares**.

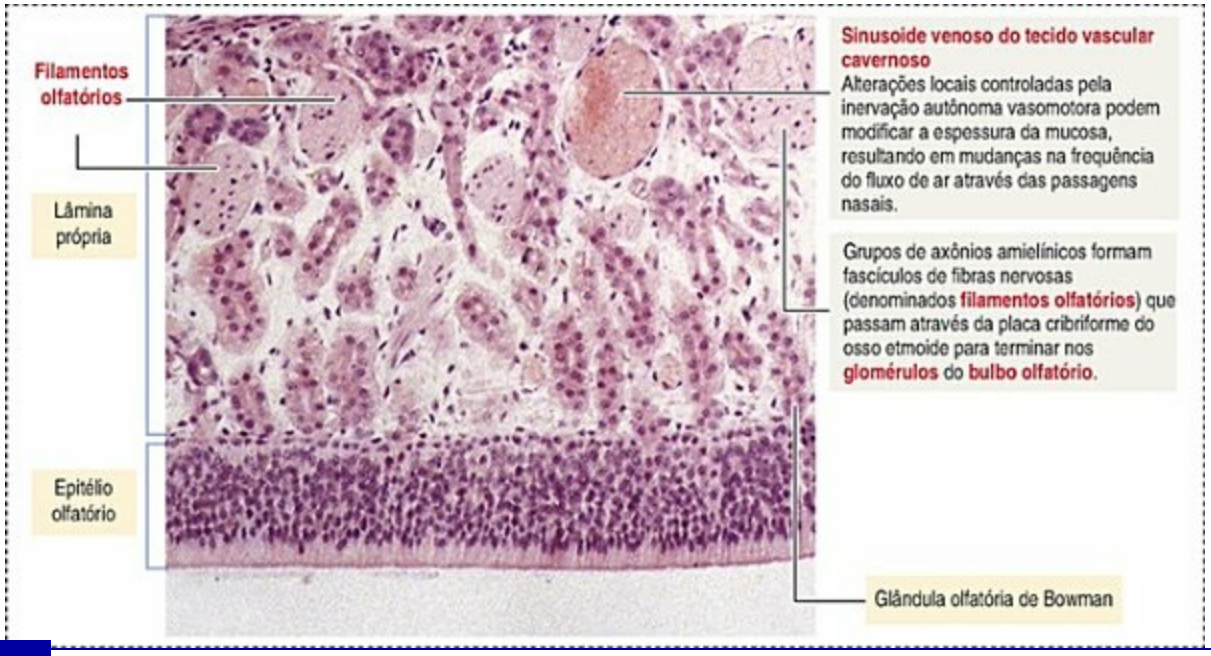


Figura 13-2 Mucosa olfatória

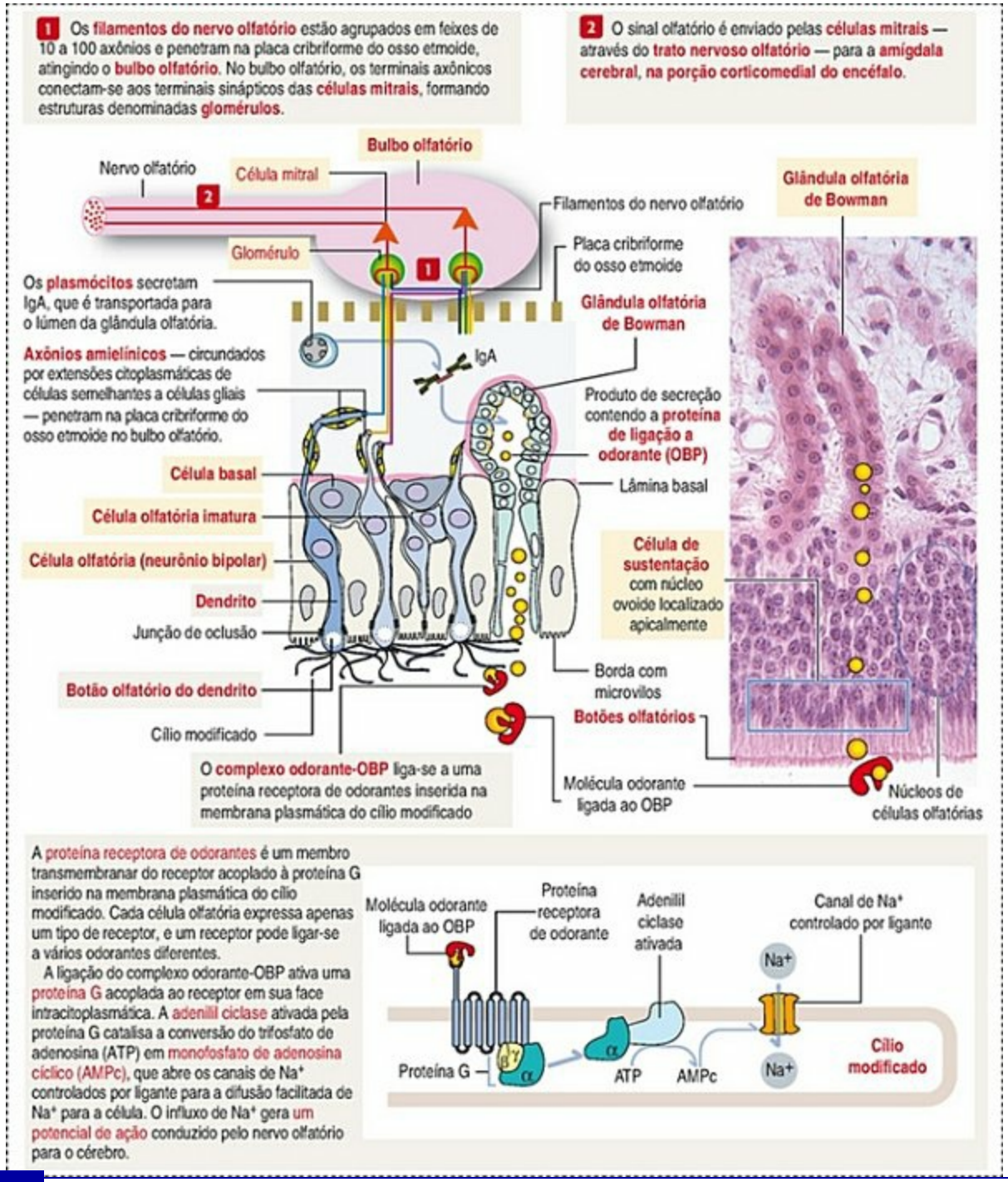


Figura 13-3 Epitélio olfatório

As **células basais** são células-tronco mitoticamente ativas, que produzem células-filhas que se diferenciam primeiramente em **células olfatórias imaturas** e, em seguida, em **células olfatórias maduras**. As células olfatórias proliferam durante a vida adulta. O tempo de vida de uma célula olfatória é de cerca de 30 a 60 dias.

As **células olfatórias** são altamente polarizadas (Fig. 13-3). A **região apical**, voltada para a superfície da mucosa, forma um **terminal dendrítico semelhante a um botão** (denominado **vesícula olfatória** ou **botão olfatório**) com 10 a 20 cílios modificados. A **região basal** dá origem a um **axônio**. Vários axônios, que se projetam das células olfatórias, formam pequenos feixes amielínicos (denominados **filamentos olfatórios**; do latim *filum*, fio) circundados por células semelhantes a células gliais. Os

feixes nervosos atravessam a **placa cribriforme do osso etmoide** e entram em contato com os dendritos das **células mitrais** localizados nos **glomérulos**; tais células são os neurônios do **bulbo olfatório**, e esses contatos estabelecem as conexões sinápticas apropriadas (**Quadro 13-A**).

Quadro 13-A Epitélio olfatório

- O epitélio olfatório é formado por **células olfatórias** (neurônios bipolares), **células basais** (uma célula-tronco que se diferencia em células olfatórias) e **células sustentaculares ou de sustentação**. Essas células podem ser identificadas com base na posição e no formato de seus núcleos (**Fig. 13-3**).
- Uma célula olfatória possui duas porções: um **dendrito apical** com um botão contendo cerca de 10 a 20 cílios olfatórios modificados imóveis, e um **axônio basal**, formando feixes que passam através da placa cribriforme do osso etmoide.
- Os cílios contêm os **receptores de odorante** (**OR**). Existem cerca de 1.000 genes que expressam ORs, mas cada célula receptora de odorante expressa apenas um gene de OR.
- As secreções das **glândulas serosas de Bowman** contêm a **proteína de ligação a odorantes**.
- Os axônios das células olfatórias com o mesmo OR terminam em um a três **glomérulos** presentes no **bulbo olfatório**. Os terminais dendríticos das **células mitrais**, predominantes nessa região, estendem-se para os glomérulos. Os axônios das células mitrais formam o **trato olfatório**.
- As células receptoras olfatórias têm um tempo de vida de 30 a 60 dias e podem regenerar-se a partir de células basais.
- A lesão, temporária ou permanente, do epitélio olfatório causa **anosmia** (do grego *an*, não; *osme*, sentido do olfato).

As glândulas serosas olfatórias (denominadas **glândulas de Bowman**), que se encontram sob o epitélio, secretam um líquido seroso no qual são dissolvidas substâncias químicas odoríferas, ou odorantes. O líquido de secreção contém a proteína de ligação a odorantes (**OBP**, *odorant-binding protein*) com alta afinidade de ligação com um grande número de **moléculas odorantes**. A OBP carreia os odorantes para os receptores presentes na superfície dos cílios modificados e os remove após eles terem sido sentidos. Além disso, o produto de secreção das glândulas de Bowman contém substâncias protetoras, como a **lisozima** e a imunoglobulina A (**IgA**), secretadas pelos plasmócitos.

LARINGE

As duas funções principais da laringe são (1) produzir sons e (2) fechar a traqueia durante a deglutição para evitar que os alimentos e a saliva entrem nas vias aéreas.

A **parede da laringe** é composta pelas **cartilagens hialinas**, **tireóidea** e **cricóidea** e pela **cartilagem elástica da epiglote**, no seu centro, que se estendem para o lúmen (Fig. 13-4).

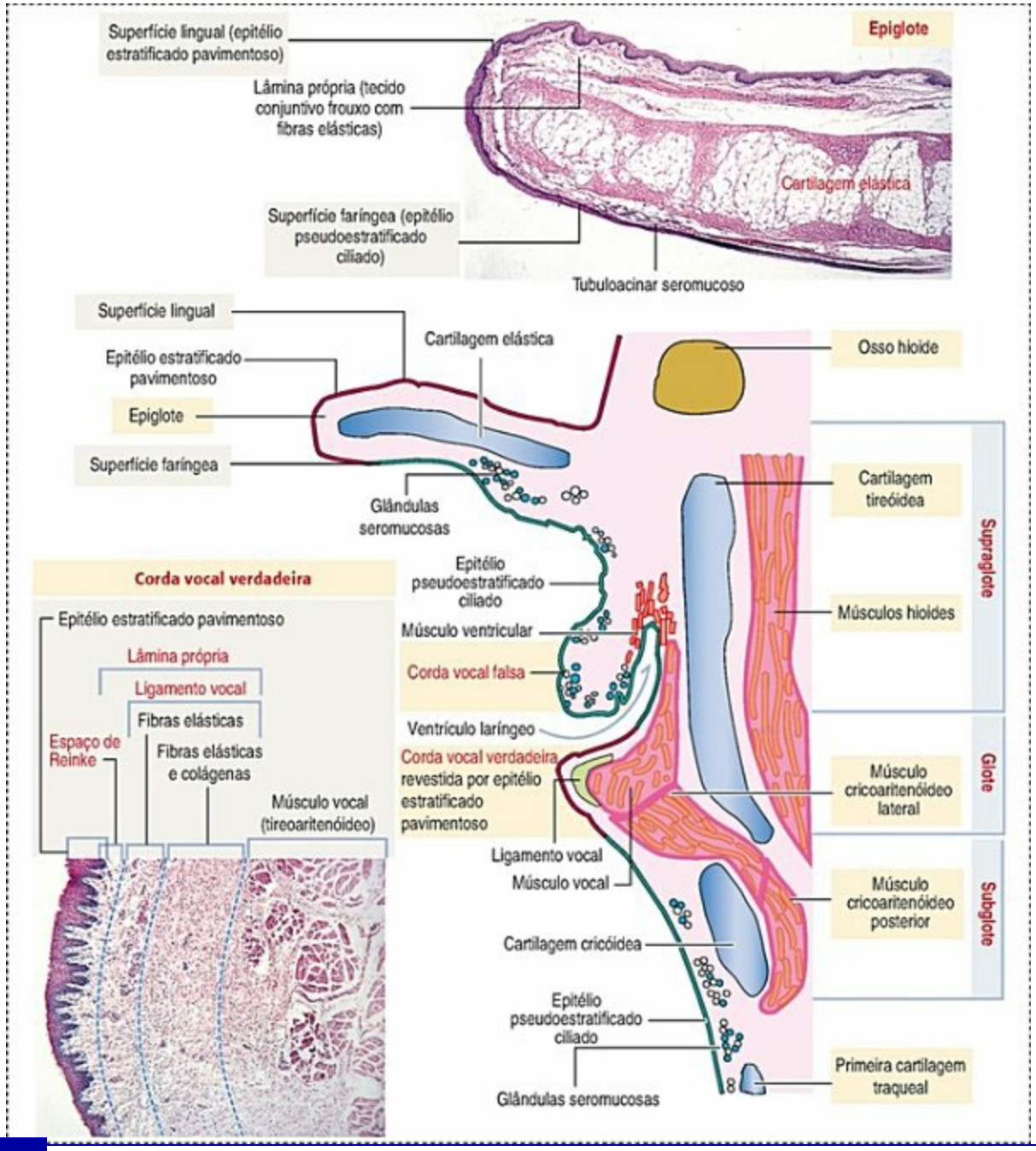


Figura 13-4 Estrutura da laringe

Os **músculos extrínsecos da laringe** prendem a laringe ao **osso hioide** para elevar a laringe durante a deglutição.

Os **músculos intrínsecos da laringe** (**abdutor**, **adutores** e **tensores**), inervados pelo nervo laríngeo recorrente, unem as cartilagens tireóidea e cricóidea. Quando os músculos intrínsecos se contraem, a tensão nas cordas vocais muda para modular a fonação. As artérias laríngeas média e inferior (derivadas das artérias tireóideas superior e inferior) suprem a laringe. Plexos linfáticos drenam para os linfonodos cervicais superiores e para os linfonodos ao longo da traqueia.

A laringe pode ser dividida em três regiões:

1. A **supraglote**, que inclui a epiglote, as cordas vocais falsas (ou pregas) e os ventrículos laríngeos.

2. A **glote**, formada pelas cordas vocais verdadeiras (ou pregas) e pelas comissuras anterior e posterior.
3. A **subglote**, a região abaixo das cordas vocais verdadeiras, que se estende para a borda inferior da cartilagem cricóidea.

Durante a inspiração forçada, as cordas vocais são **abduzidas** e o espaço entre elas aumenta.

Durante a fonação, as cordas vocais são **aduzidas** e o espaço entre elas modifica-se em fenda linear. A vibração das bordas livres das cordas (uma cobertura formada por um epitélio estratificado pavimentoso e pela camada superficial da lâmina própria, conhecida como **espaço de Reinke**) durante a passagem de ar entre elas produz o som. A contração dos músculos intrínsecos da laringe, que formam o corpo das cordas, aumenta a tensão nas cordas vocais, mudando o tom do som produzido (**Quadro 13-B**).

Quadro 13-B Cordas vocais verdadeiras ou pregas vocais

- As cordas vocais verdadeiras ou pregas vocais consistem em duas regiões — a de **revestimento** e a central ou **eixo** — com diferentes propriedades estruturais.
- A região de revestimento é representada por um epitélio estratificado pavimentoso e pela camada superficial da lâmina própria (o **espaço de Reinke**). O eixo é composto pelas camadas intermediária e profunda da lâmina própria (representando o ligamento vocal) e pelo músculo vocal ou tireoaritenóideo.

 A região de revestimento é flexível, o eixo é rígido e apresenta propriedades contráteis, permitindo o ajuste da rigidez.
- Durante a fonação, o revestimento das cordas vocais exibe movimentos horizontais e ondulação vertical (conhecidos como **onda da mucosa**). Mudanças na rigidez na região do eixo das cordas vocais modificam a onda da mucosa. À medida que a rigidez da corda vocal aumenta, a velocidade da onda da mucosa aumenta e o tom se eleva.

A mucosa da laringe é contínua à mucosa da faringe e à da traqueia. Um **epitélio estratificado pavimentoso** cobre a **superfície lingual** e uma pequena extensão da superfície faríngea da epiglote e das **cordas vocais verdadeiras**. Nas outras partes, o **epitélio é pseudoestratificado ciliado, com células caliciformes**.

As **glândulas seromucosas laríngeas** são encontradas por toda a lâmina própria, exceto na altura das cordas vocais verdadeiras. A lâmina própria das **cordas vocais verdadeiras** consiste em três camadas (Fig. 13-4): (1) uma camada superficial contendo matriz extracelular com poucas fibras elásticas. Essa camada é conhecida como **espaço de Reinke**; (2) uma camada intermediária com um conteúdo maior de fibras elásticas; e (3) uma camada profunda com abundantes fibras elásticas e colágenas.

O espaço de Reinke e a cobertura epitelial são responsáveis pela vibração das cordas vocais. O **edema de Reinke** ocorre quando uma infecção viral, um traumatismo

(endoscopia laríngea) ou tosse persistente causam acúmulo de líquido na camada superficial da lâmina própria. Tanto a camada intermediária como a camada profunda da lâmina própria constituem o **ligamento vocal**.

A lâmina própria geralmente é rica em **mastócitos**. Os mastócitos participam das reações de hipersensibilidade que levam a edema e obstrução da laringe, uma emergência médica potencial. O termo **crupe** (**difteria**) designa uma laringotraqueobronquite em crianças, na qual um processo inflamatório provoca o estreitamento das vias aéreas e produz **estridor inspiratório**.

TRAQUEIA

A traqueia, o principal segmento da **região condutora** do sistema respiratório, é a continuação da laringe.

A traqueia ramifica-se para formar os brônquios primários direito e esquerdo, que entram no hilo de cada pulmão. O **hilo** é a região em que o brônquio primário, a **artéria pulmonar**, a **veia pulmonar**, **nervos** e **vasos linfáticos** entram e saem do pulmão. As divisões secundárias dos brônquios e os septos de tecido conjuntivo que os acompanham dividem cada pulmão em lobos.

O pulmão direito tem três lobos, enquanto o pulmão esquerdo tem dois lobos.

As divisões brônquicas subsequentes subdividem cada lobo em segmentos broncopulmonares. **O segmento broncopulmonar é a unidade anatômica principal do pulmão que pode ser removida cirurgicamente**. Ramificações brônquicas sucessivas dão origem a várias gerações de **subsegmentos broncopulmonares**.

A traqueia e os brônquios principais são revestidos por um **epitélio pseudoestratificado**, **cilíndrico e ciliado** apoiado em uma lâmina basal. Podem-se identificar diversos tipos de células (Fig. 13-5):

1. **Células cilíndricas ciliadas**, que são a população celular predominante, estendendo-se da superfície luminal até a lâmina basal.
2. **Células caliciformes**, que são abundantes células não ciliadas, também em contato com a superfície luminal e a lâmina basal. Elas produzem polímeros de mucina **MUC5AC** e **MUC5B** (Fig. 13-5).
3. **Células basais**, que repousam sobre a lâmina basal mas não se estendem até a superfície luminal.
4. **Células de Kulchitsky**, que são células neuroendócrinas que também repousam sobre a lâmina basal e são encontradas predominantemente na bifurcação dos brônquios lobares. Dão origem a tumores carcinóides brônquicos na mucosa brônquica. Essas células secretam hormônios peptídicos como serotonina, calcitonina, hormônio antidiurético (ADH) e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).

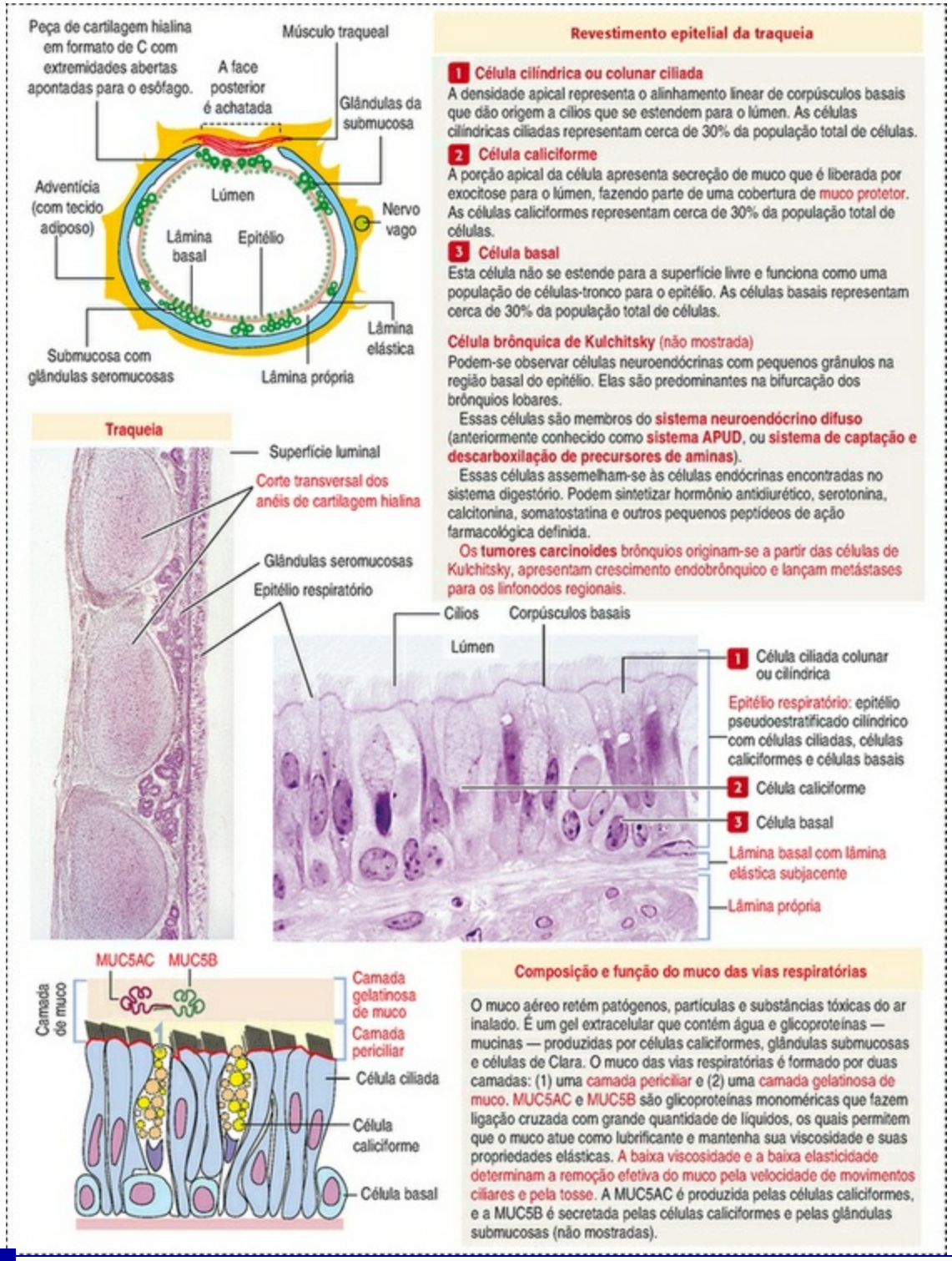


Figura 13-5 Estrutura da traqueia

A lâmina própria contém fibras elásticas. A **submucosa** apresenta **glândulas mucosas** e **glândulas serosas** que, juntamente às células caliciformes, produzem componentes do muco aéreo (**Quadro 13-C**).

Quadro 13-C Muco aéreo

- O muco aéreo prende as partículas inaladas e as transporta para fora dos pulmões pelos movimentos ciliares e pela tosse. A excessiva produção de muco ou a limpeza aérea deficiente são características comuns de todas as doenças que atingem a porção condutora.

- O muco aéreo é produzido por três tipos de células secretoras: (1) células caliciformes; (2) células de Clara dos bronquíolos terminais; e (3) células serosas das glândulas submucosas.
- O muco contém: (1) mucinas **MUC5AC** e **MUC5B**; (2) moléculas antimicrobianas (defensinas, lisozimas e imunoglobulina A); (3) moléculas imunomoduladoras (secretoglobina e citocinas); e (4) moléculas protetoras (proteínas trefoil e heregulina).
- O **muco aéreo é formado por 97% de água e 3% de sólidos** (mucinas, proteínas não mucinas, sais, lipídios e restos celulares). A hidratação do muco determina sua viscosidade e suas propriedades elásticas, duas características essenciais para a remoção normal do muco pela ação ciliar e pela tosse.
- O muco aéreo consiste em duas camadas: (1) uma **camada periciliar** e (2) uma **camada gelatinosa de muco** em cima da camada periciliar. MUC5AC e MUC5B poliméricas são sintetizadas e secretadas continuamente, reconstituindo a camada gelatinosa de muco para manter o batimento ciliar para eliminação de partículas inaladas, patógenos e produtos químicos dissolvidos que possam danificar os pulmões.

A sustentação da traqueia e dos brônquios extrapulmonares é formada por uma pilha de **cartilagem hialina em forma de C**, cada qual envolvida por uma **camada fibroelástica** misturada com o pericôndrio. Na **traqueia** e nos **brônquios primários**, as extremidades abertas dos anéis cartilaginosos apontam posteriormente para o esôfago. A cartilagem traqueal mais inferior é a **carina da traqueia**. As fibras transversais do **músculo traqueal** fixam-se às extremidades internas das peças de cartilagem. Nos brônquios ramificados, os **anéis** de cartilagem (Fig. 13-5) são substituídos por **placas** de cartilagem de formato irregular (Fig. 13-6), envolvidas por feixes de músculo liso em disposição espiral.

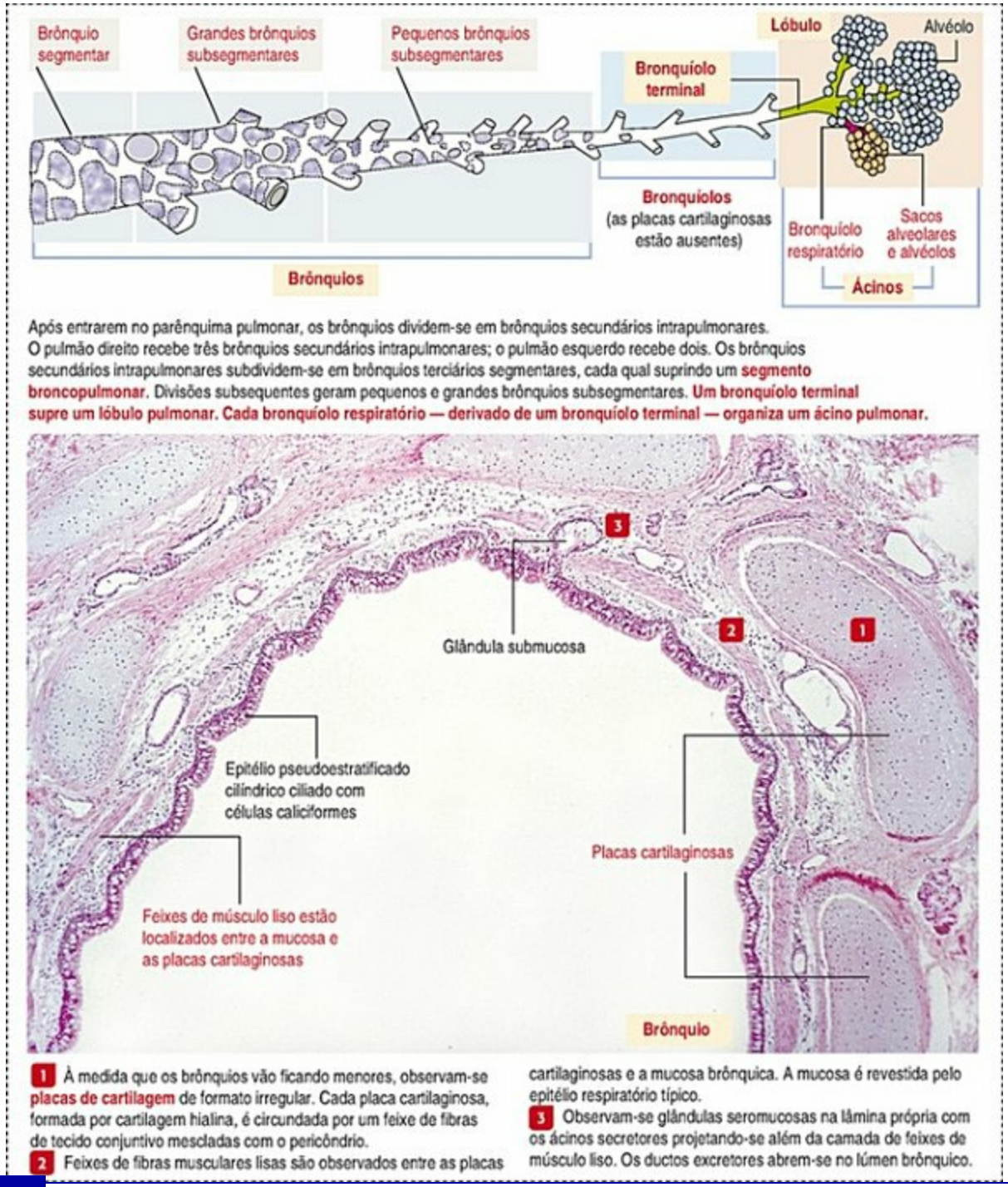


Figura 13-6 Segmentação da árvore brônquica intrapulmonar

SEGMENTAÇÃO INTRAPULMONAR DA ÁRVORE BRÔNQUICA

Dentro do parênquima pulmonar, um brônquio segmentar dá origem a brônquios subsegmentares grandes e pequenos. Um brônquio segmentar pequeno é contínuo com um bronquíolo. Essa transição envolve a **perda das placas de cartilagem no bronquíolo e um aumento progressivo na quantidade de fibras elásticas**.

A segmentação intrapulmonar resulta na organização de um **lóbulo pulmonar** e de um **ácino pulmonar** (Fig. 13-7; ver também a Fig. 13-6).

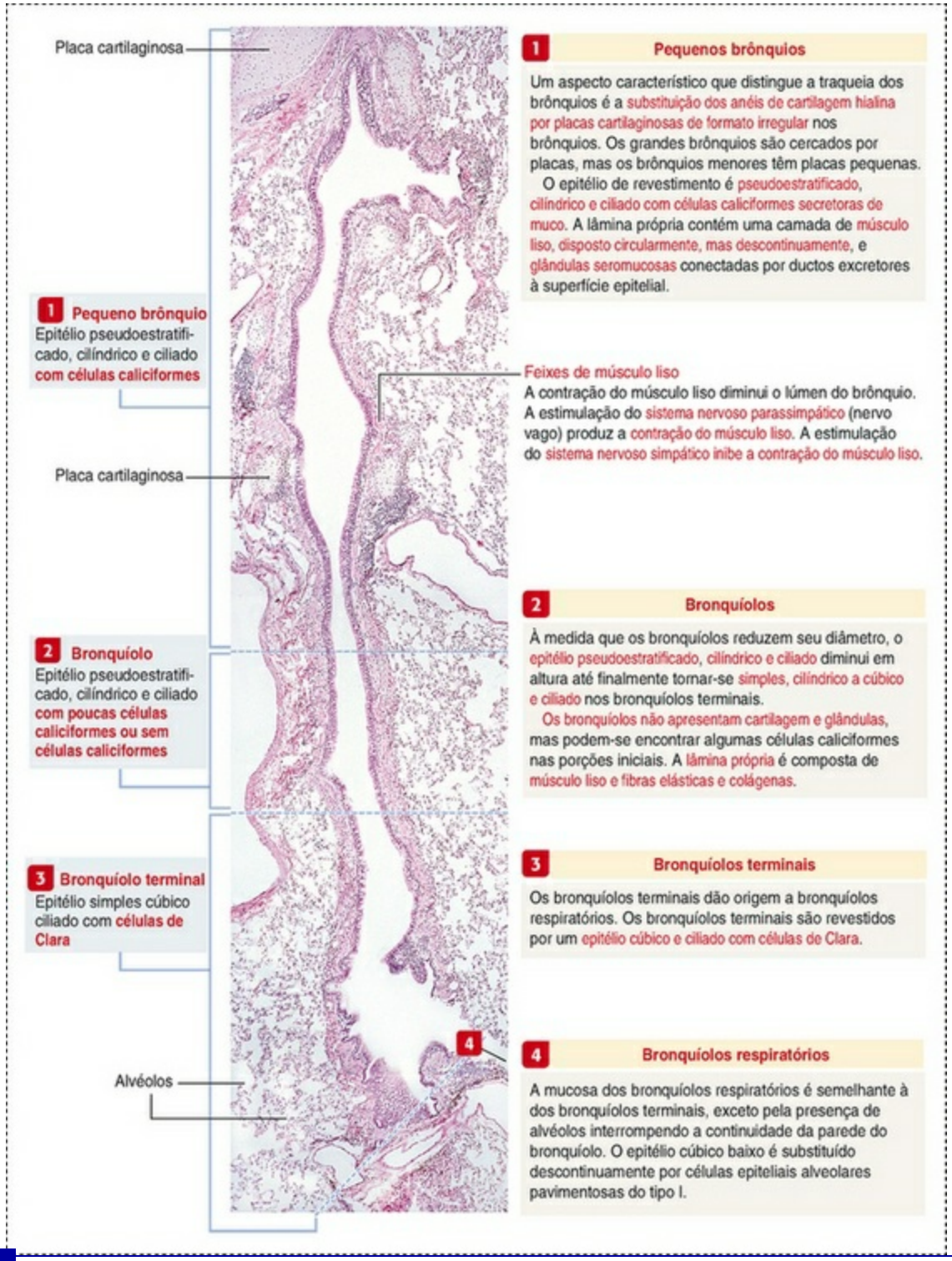


Figura 13-7 Histologia da árvore brônquica intrapulmonar

Lóbulo pulmonar e ácino pulmonar

Um bronquíolo terminal e o parênquima ao redor que é suprido por ele constituem um **lóbulo pulmonar** (Fig. 13-8). Um lóbulo pulmonar inclui os bronquíolos respiratórios, os ductos alveolares, os sacos alveolares e os alvéolos.

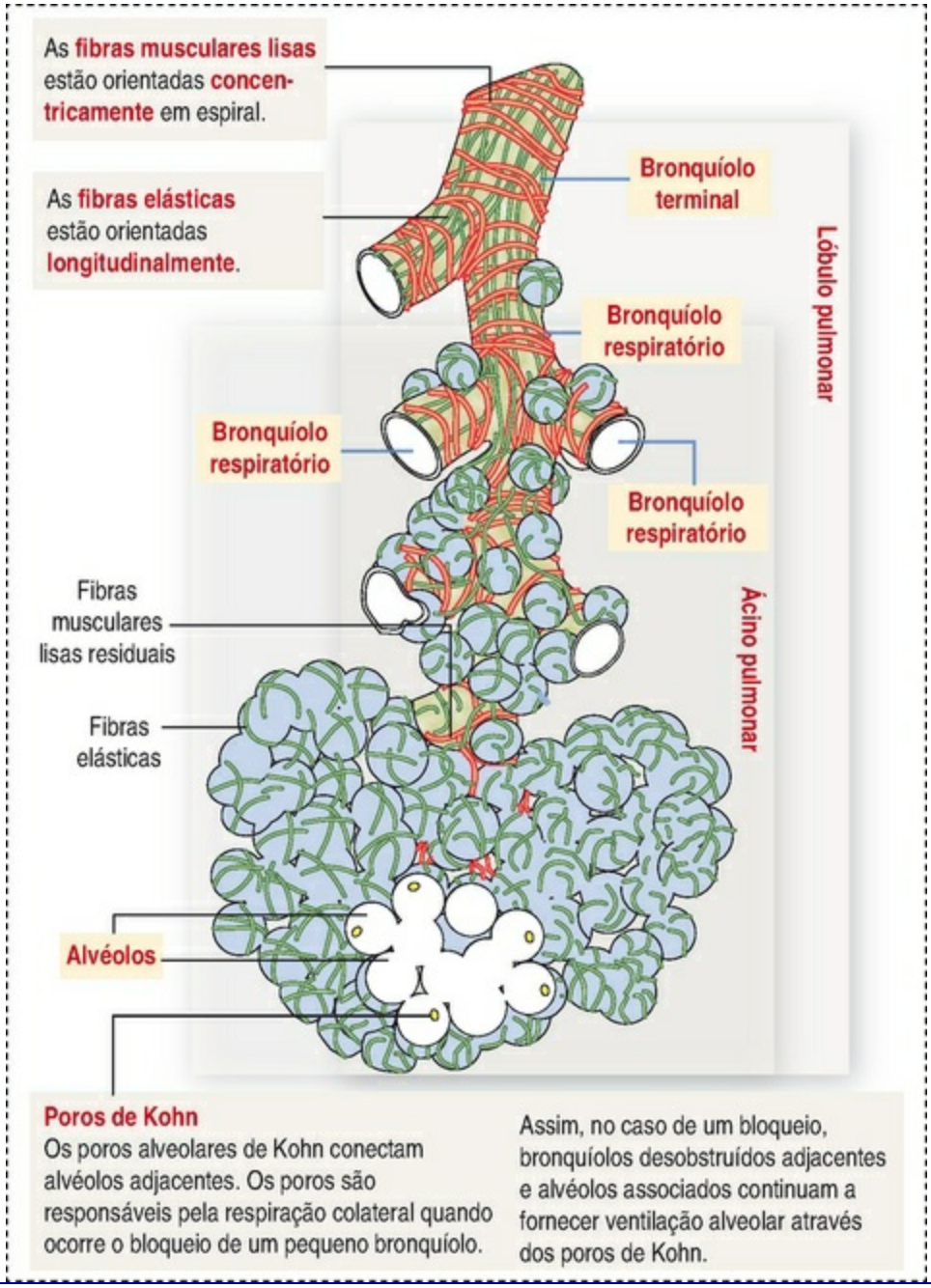


Figura 13-8 Ácino pulmonar

Os fisiologistas denominam **ácino pulmonar** a porção do pulmão suprida por um bronquíolo respiratório. Portanto, os ácinos respiratórios são subcomponentes de um lóbulo respiratório. Contrapondo-se ao ácino, o lóbulo pulmonar inclui os bronquíolos terminais.

Os conceitos de lóbulo pulmonar e ácino pulmonar são importantes para a compreensão dos tipos de **enfisema** — aumento permanente dos espaços aéreos distais aos bronquíolos terminais, associado à destruição de suas paredes.

Distalmente a um bronquíolo respiratório encontra-se o **ducto alveolar**. O ducto alveolar caracteriza-se por possuir uma parede ininterrupta com típicos **acúmulos focais** (**nós**) **de músculo liso** que se projetam para o lúmen (Fig. 13-9).

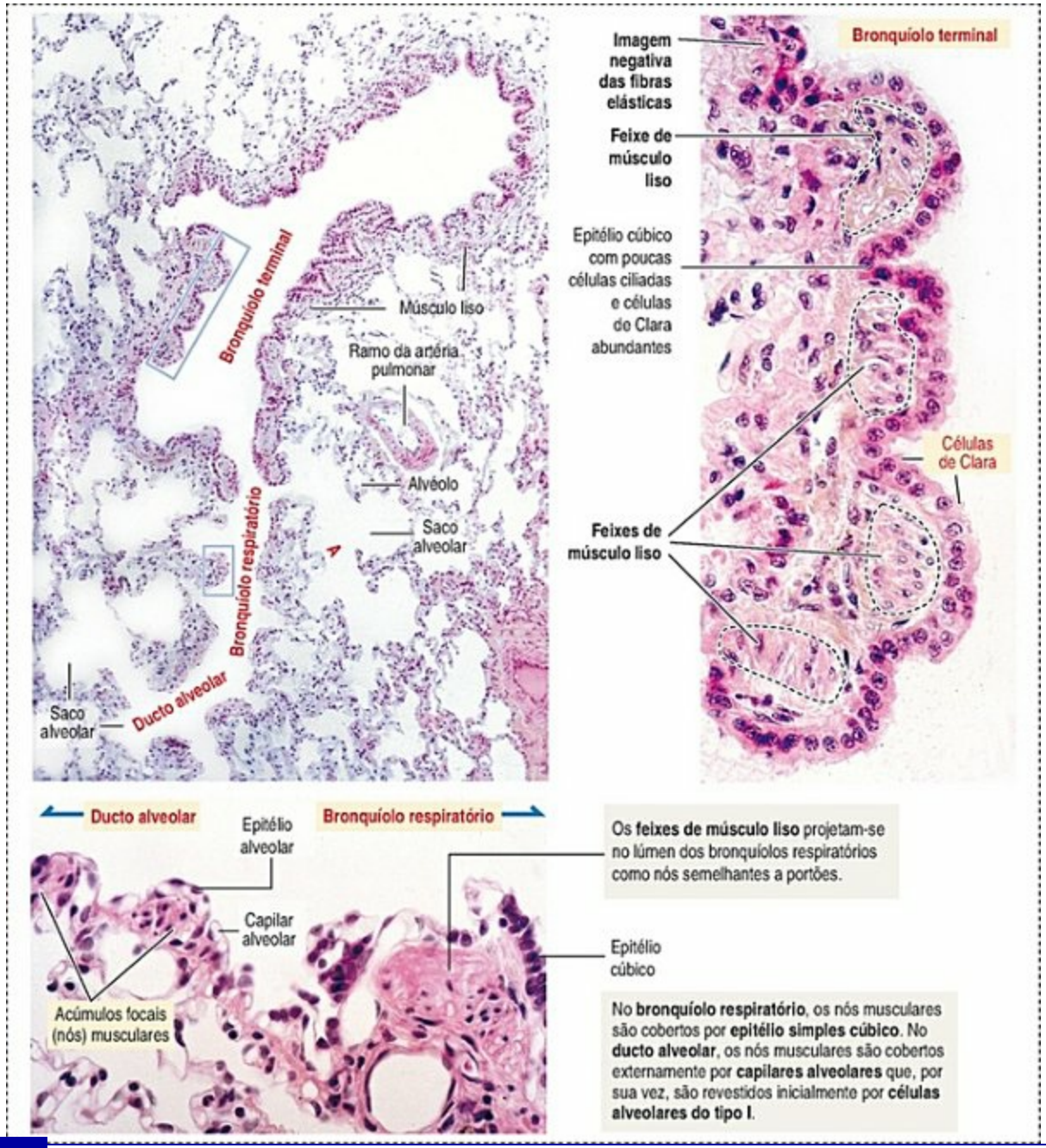


Figura 13-9 Transição de bronquíolo terminal para bronquíolo respiratório

Na extremidade distal, esses acúmulos focais de músculo liso desaparecem e o epitélio de revestimento é constituído basicamente por **células epiteliais alveolares do tipo I.** Os ductos alveolares ramificam-se para formar dois ou mais **sacos alveolares**, que, por sua vez, formam os **alvéolos**, constituindo a porção respiratória

Significado clínico: enfisema

A **doença pulmonar obstrutiva crônica** (**DPOC**) caracteriza-se por limitações progressivas e geralmente irreversíveis do fluxo de ar. A DPOC inclui o **enfisema** e a **asma**.

A DPOC ocorre na **árvore brônquica distal** — os bronquíolos — e no **parênquima pulmonar**. As **fibras elásticas** são componentes importantes dos bronquíolos e das

paredes alveolares. A perda de elasticidade e a degradação das fibras elásticas dão origem ao **enfisema**, caracterizado por obstrução crônica do fluxo aéreo. Em consequência, os alvéolos adjacentes tornam-se confluentes, criando grandes **espaços aéreos** ou **bolhas de ar** (Fig. 13-10).

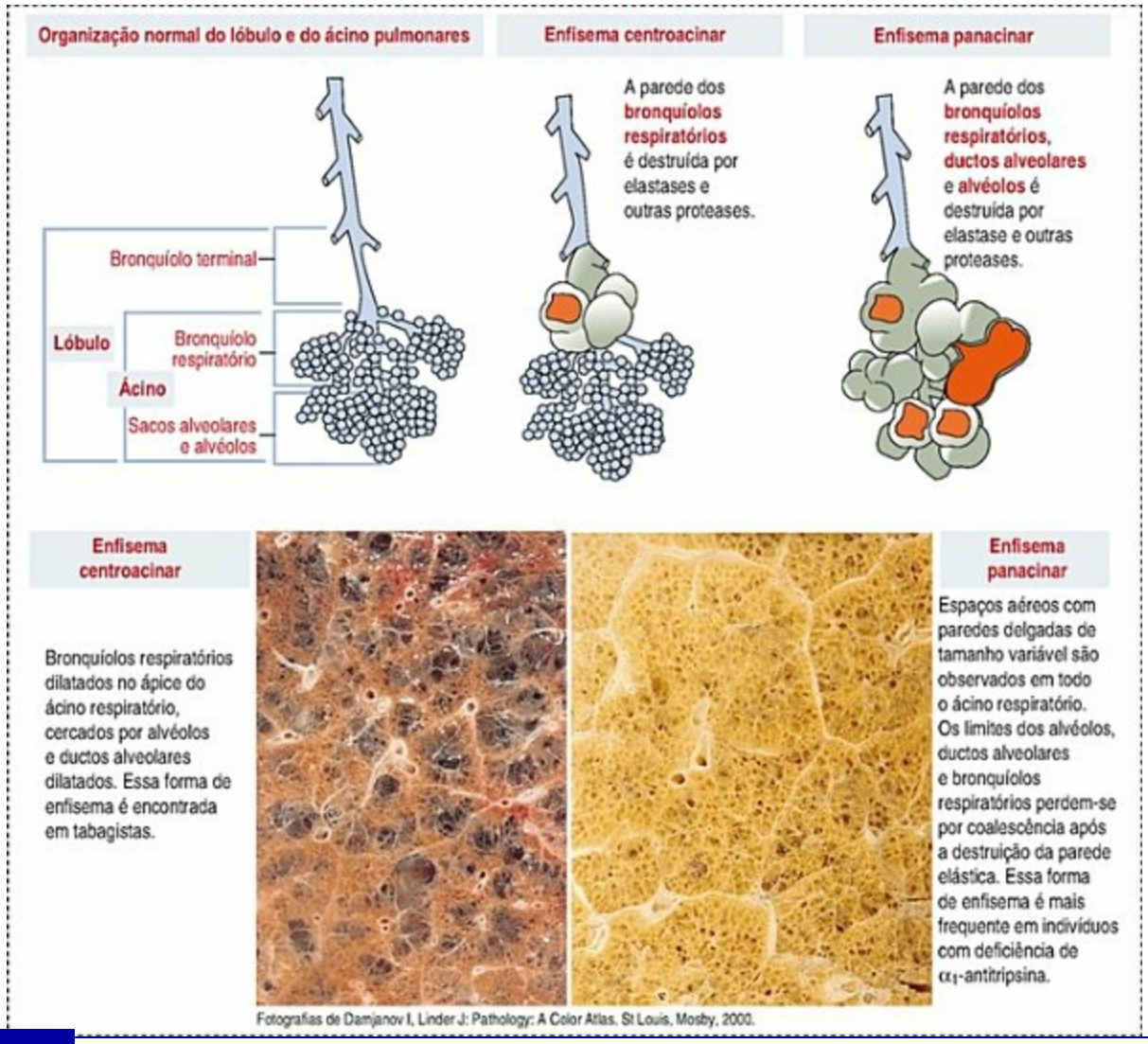


Figura 13-10 Fibras elásticas e enfisema

Os bronquíolos terminais e respiratórios também são afetados pela perda de tecido elástico. Como resultado, tendem a colapsar durante a expiração, levando a obstrução crônica do fluxo aéreo e a infecções secundárias.

Vamos rever os conceitos de lóbulo e ácino pulmonares para entender os tipos de enfisema. As Figuras 13-6 e 13-8 mostram que um **lóbulo pulmonar inclui o bronquíolo terminal e três gerações de bronquíolos respiratórios**. Cada bronquíolo respiratório dá origem a ductos alveolares e alvéolos, uma disposição conhecida como **ácino** — assim chamado porque agregados de alvéolos agrupam-se de modo semelhante a um ácino e encontram-se em conexão com os bronquíolos respiratórios semelhantes a ductos. Como um lóbulo pulmonar gera vários bronquíolos respiratórios, cada qual dividido em um ácino, um lóbulo pulmonar é formado por vários ácinos.

O enfisema centroacinar (ou centrolobular) origina-se quando os **bronquíolos respiratórios** são afetados. O ducto alveolar e os alvéolos mais distais permanecem intactos. Assim, espaços aéreos enfisematosos e normais coexistem no mesmo lóbulo e nos mesmos ácinos.

No enfisema panacinar (ou panlobular), observam-se bolhas aéreas desde o bronquíolo respiratório até os sacos alveolares. Esse tipo de enfisema é mais comum em pacientes com uma **deficiência no gene da *α1-antitripisina***, que codifica esta proteína sérica.

A proteína α_1-antitripsina é um importante inibidor de proteases, em particular da **elastase**, secretada pelos neutrófilos durante processos inflamatórios (Fig. 13-11). Sob a influência de um estímulo, tal como a fumaça de cigarro, **macrófagos** na parede e no lúmen alveolar secretam proteases e agentes quimioatrativos (principalmente o leucotrieno B_4) para recrutar **neutrófilos**.

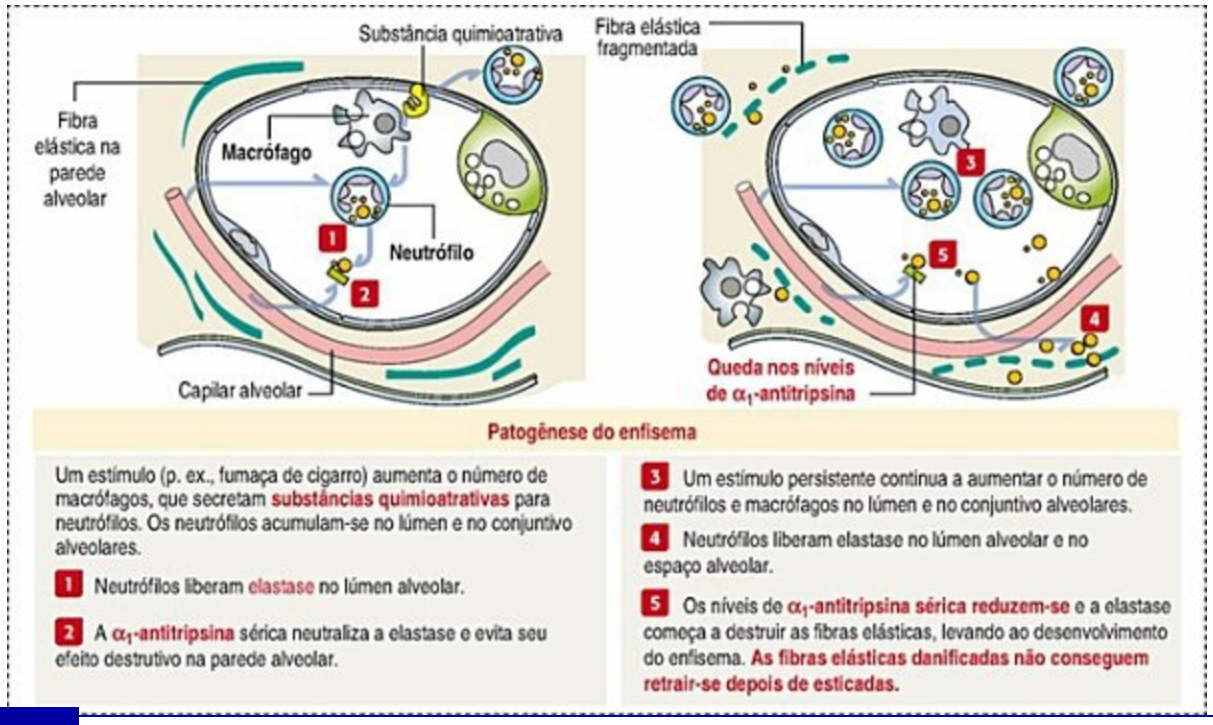


Figura 13-11 Elastase e enfisema

Os neutrófilos atraídos por quimiotaxia aparecem no lúmen e na parede alveolares e liberam a **elastase**, normalmente neutralizada pela **α_1-antitripsina**. Os tabagistas crônicos apresentam baixos níveis de α_1-antitripsina, e a elastase continua a destruição acelerada das fibras elásticas presentes na parede alveolar. Esse processo desenvolve-se em 10% a 15% dos fumantes e leva a enfisema.

A **asma** é um processo inflamatório crônico caracterizado por **estreitamento reversível das vias aéreas** (**broncoconstrição**) em resposta a vários estímulos. Os **sintomas** clássicos **da asma** são **sibilos**, **tosse** e **falta de ar** (**dispneia**).

O enfisema difere da asma no aspecto de as anormalidades que limitam o fluxo de

ar são predominantemente irreversíveis, e um **processo destrutivo** atinge o parênquima pulmonar

Significado clínico: asma

A asma caracteriza-se por **hiper-responsividade brônquica**, definida por três aspectos principais (Fig. 13-12): (1) inflamação da parede aérea envolvendo **neutrófilos**, **células T** ($CD8^+$) e **macrófagos**. A asma é caracterizada por recrutamento de **células T** ($CD4^+$) e **eosinófilos** (Fig. 13-12); (2) obstrução luminal da árvore brônquica por muco, causada por hipersecreção das glândulas mucosas brônquicas, em conjunto com a infiltração por células inflamatórias; e (3) vasodilatação da microcirculação brônquica, com aumento da permeabilidade vascular e edema.

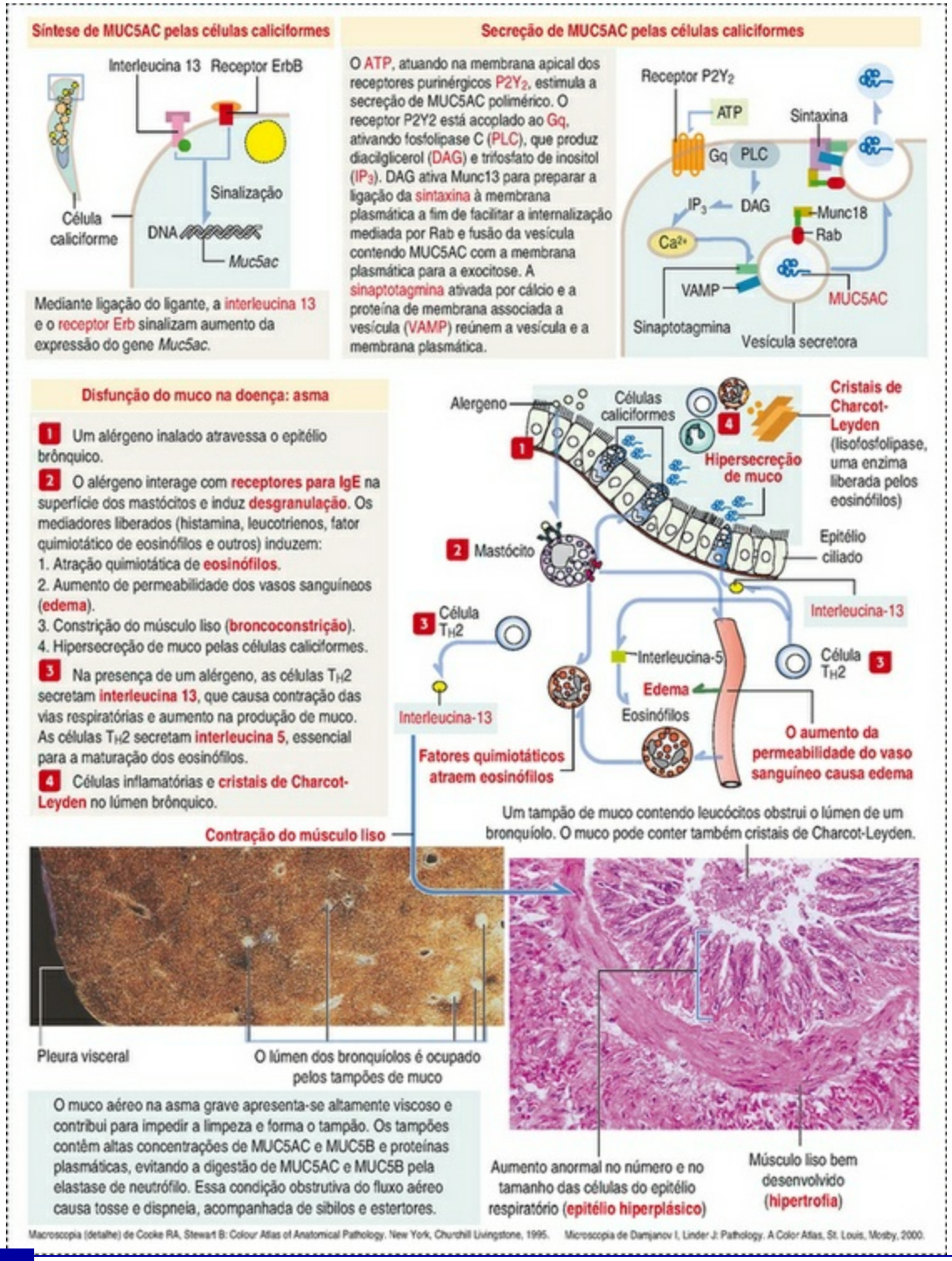


Figura 13-12 Patogênese da asma

A asma pode ser desencadeada por exposição repetida a antígenos (**asma alérgica**) ou por uma desregulação neural autônoma da função das vias aéreas (**asma não alérgica**).

Os aspectos fisiopatológicos da asma parecem resultar de proliferação desordenada de células T auxiliares $CD4^+$ T_H2, as quais produzem três citocinas: **interleucina** (**IL**)-4, IL-5 e IL-13. A IL-4 estimula as células T imaturas a se desenvolverem em células do tipo T_H2, que produzem IL-13, precipitando uma crise de asma.

Células de Clara não ciliadas

As **células de Clara** são as células epiteliais cujo domínio apical é isento de cílios. Representam **80% da população de células epiteliais** dos **bronquíolos terminais** (Fig. 13-13). As células de Clara secretam um surfactante que difere daquele produzido pelas células alveolares tipo II. Após a lesão das vias respiratórias, as células de Clara podem proliferar e migrar para renovar as células epiteliais alveolares. Esse processo é conhecido como bronquiolização alveolar. Mais recentemente, **as células de Clara foram associadas à liberação de Cl^- mediada por um canal de cloreto regulado por um mecanismo que envolve o monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) e a guanilil ciclase C.**

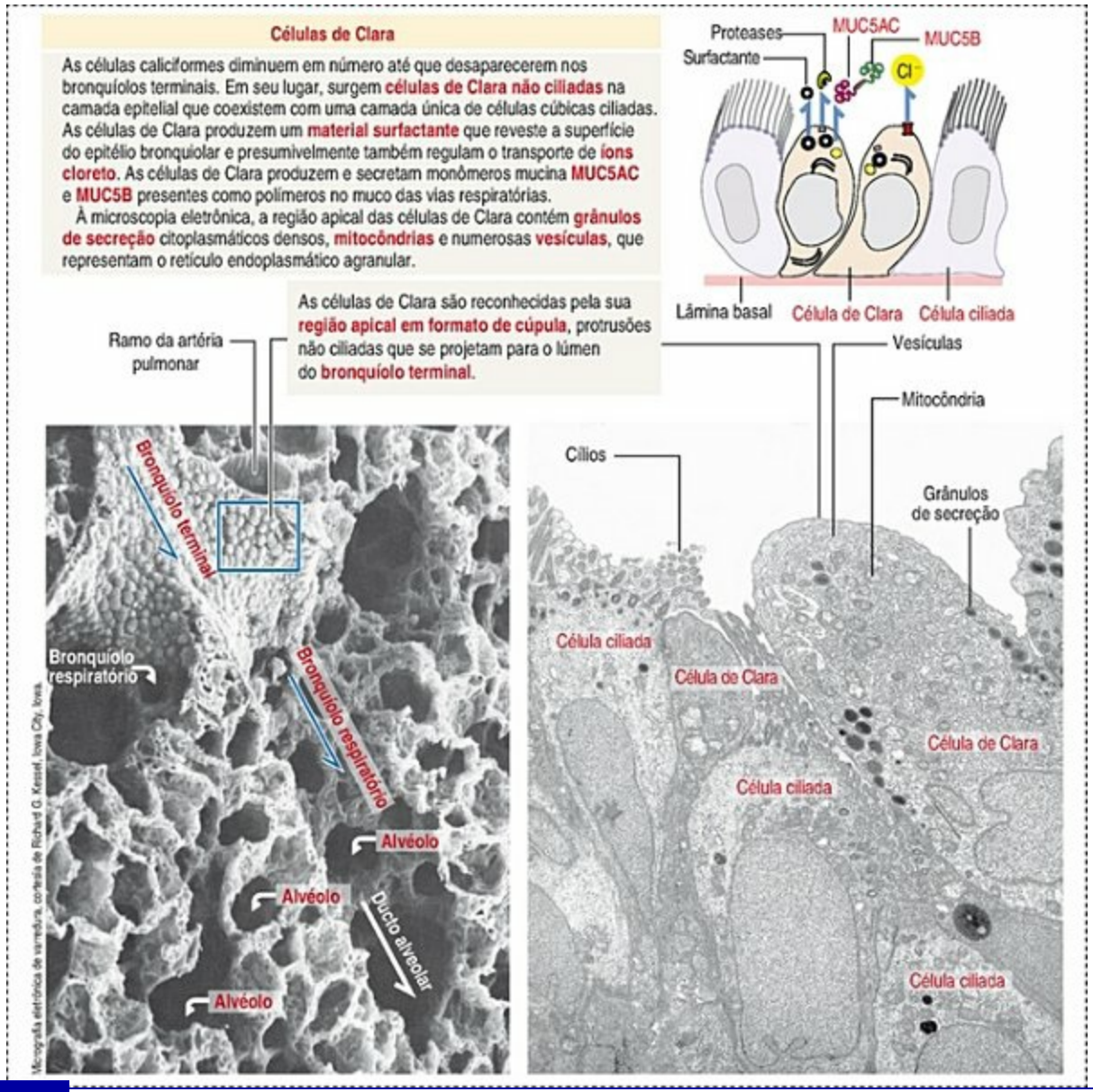


Figura 13-13 Estrutura e função das células de Clara

Significado clínico: fibrose cística

A fibrose cística é uma doença genética recessiva que acomete crianças e adultos jovens. A fibrose cística é causada por mutações no gene que codifica o **regulador transmembranar de condução da fibrose cística** (**CFTR**), o que resulta em **secreção reduzida de cloreto**, **absorção aumentada de sódio** e **insuficiente líquido que deixa as vias respiratórias úmidas** (Fig. 13-14).

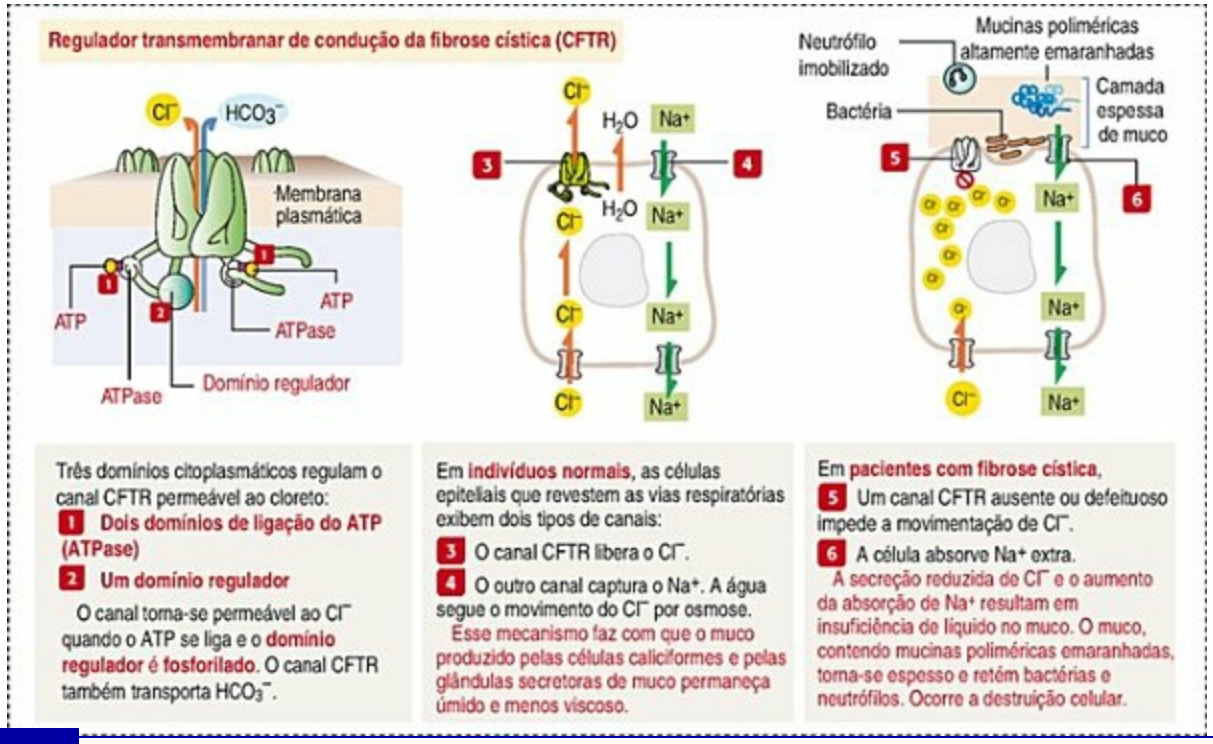


Figura 13-14 Fibrose cística

Essas alterações nos sistemas respiratório e gastrointestinal resultam em: (1) deficiência na remoção do muco, o que determina um ciclo crônico de infecção, inflamação e lesão; e (2) formação de uma matriz gelatinosa de muco com reduzida porosidade, que consiste em moléculas poliméricas MUC5AC e MUC5B altamente emaranhadas e infiltradas com patógenos e neutrófilos imobilizados que, de outra maneira, poderiam limpar a infecção.

A doença respiratória resulta de obstrução das vias aéreas intrapulmonares por tampões de muco, seguida de infecções bacterianas. Tosse, secreções purulentas crônicas, aumento do número de células secretoras de muco nas glândulas submucosas e dispneia são sintomas típicos dessa DPOC. Esses eventos são manifestados radiograficamente como **bronquiectasia** (alargamento ou deformação dos brônquios).

Na maioria dos pacientes, a obstrução dos ductos pancreáticos pelo muco causa disfunção pancreática. Os ductos pancreáticos liberam um líquido rico em bicarbonato sob regulação da secretina. A secretina é produzida pelas células enteroendócrinas em resposta à entrada de conteúdo gástrico ácido (quimo) no duodeno (Cap. 17, Glândulas Digestórias).

Na pele, a presença excessiva de secreção de sal pelas glândulas sudoríparas é de

importância diagnóstica para fibrose cística (Cap. 11, Sistema Tegumentar).

O tratamento da doença consiste em fisioterapia para facilitar a drenagem brônquica, tratamento das infecções com antibiótico e reposição de enzimas pancreáticas.

O **gene da fibrose cística** codifica a proteína **CFTR** pertencente à **família de transportadores ABC** — assim chamada porque contém adenosina trifosfato (ATP) nos domínios de ligação, ou extremidade de ligação à ATP, e requer a hidrólise da ATP para o transporte de íons, açúcares e aminoácidos. Em 70% dos pacientes com fibrose cística, o aminoácido 508 — de um total de 1.480 aminoácidos na proteína CFTR — está ausente.

Como membro da família de transportadores ABC, o CFRT é bastante incomum, pois parece requerer tanto a hidrólise do ATP quanto a fosforilação dependente do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) para funcionar como um canal de Cl^-.

Mutações do CFTR herdadas em pacientes com fibrose cística resultam em transporte defeituoso de cloreto e maior absorção de sódio. O canal CFTR também transporta **íons bicarbonato**. Já está demonstrado que mutações do CFTR herdadas afetam o transporte de bicarbonato, resultando em excessiva ligação cruzada da mucina pelo cálcio.

PORÇÃO RESPIRATÓRIA DO PULMÃO

Os bronquíolos terminais dão origem a três gerações de **bronquíolos respiratórios** (0,5 a 0,2 mm de diâmetro).

Os bronquíolos respiratórios representam a transição da porção condutora para a porção respiratória do pulmão (Fig. 13-15). São revestidos por **células epiteliais simples e cúbicas**, algumas das quais são ciliadas. O epitélio torna-se **cuboide baixo** e **não ciliado** nas ramificações subsequentes. O bronquíolo respiratório subdivide-se para dar origem a **ductos alveolares** (Fig. 13-15). Os ductos alveolares são contínuos com os **sacos alveolares**. **Vários alvéolos abrem-se em um saco alveolar**.

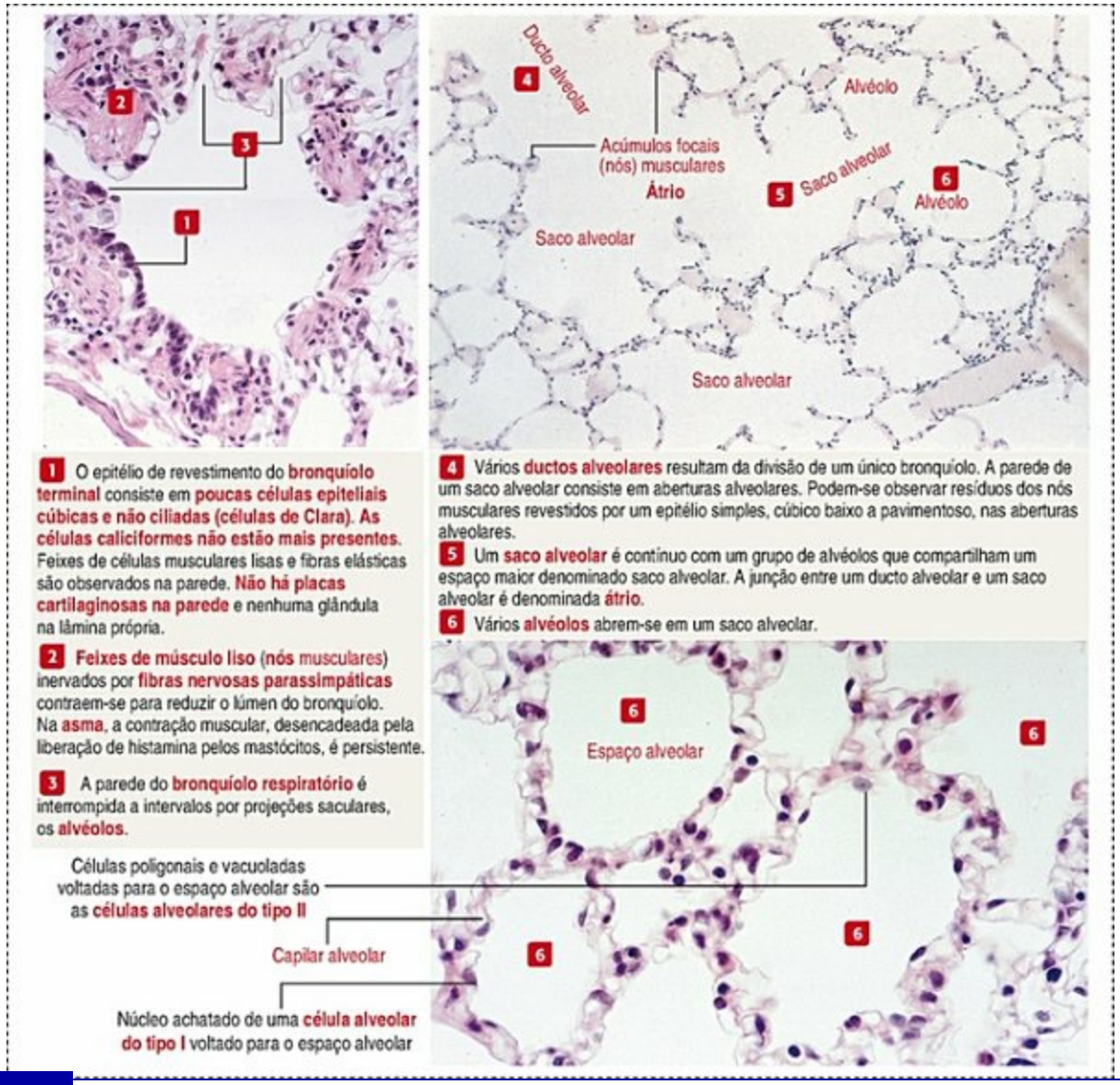


Figura 13-15 Subdivisões do bronquíolo respiratório: ducto alveolar, saco alveolar e alvéolos

O alvéolo é a unidade funcional dos ácinos pulmonares

Cerca de 300 milhões de sacos de ar, ou **alvéolos**, em cada pulmão proporcionam uma área de superfície total de 75 m^2 para as trocas de oxigênio e dióxido de carbono. Cada alvéolo possui uma delgada parede com capilares revestidos por **células endoteliais** (**epitélio simples pavimentoso**) (Fig. 13-16) que formam parte da **barreira hematoaérea ou alvéolo-capilar** (Fig. 13-17).

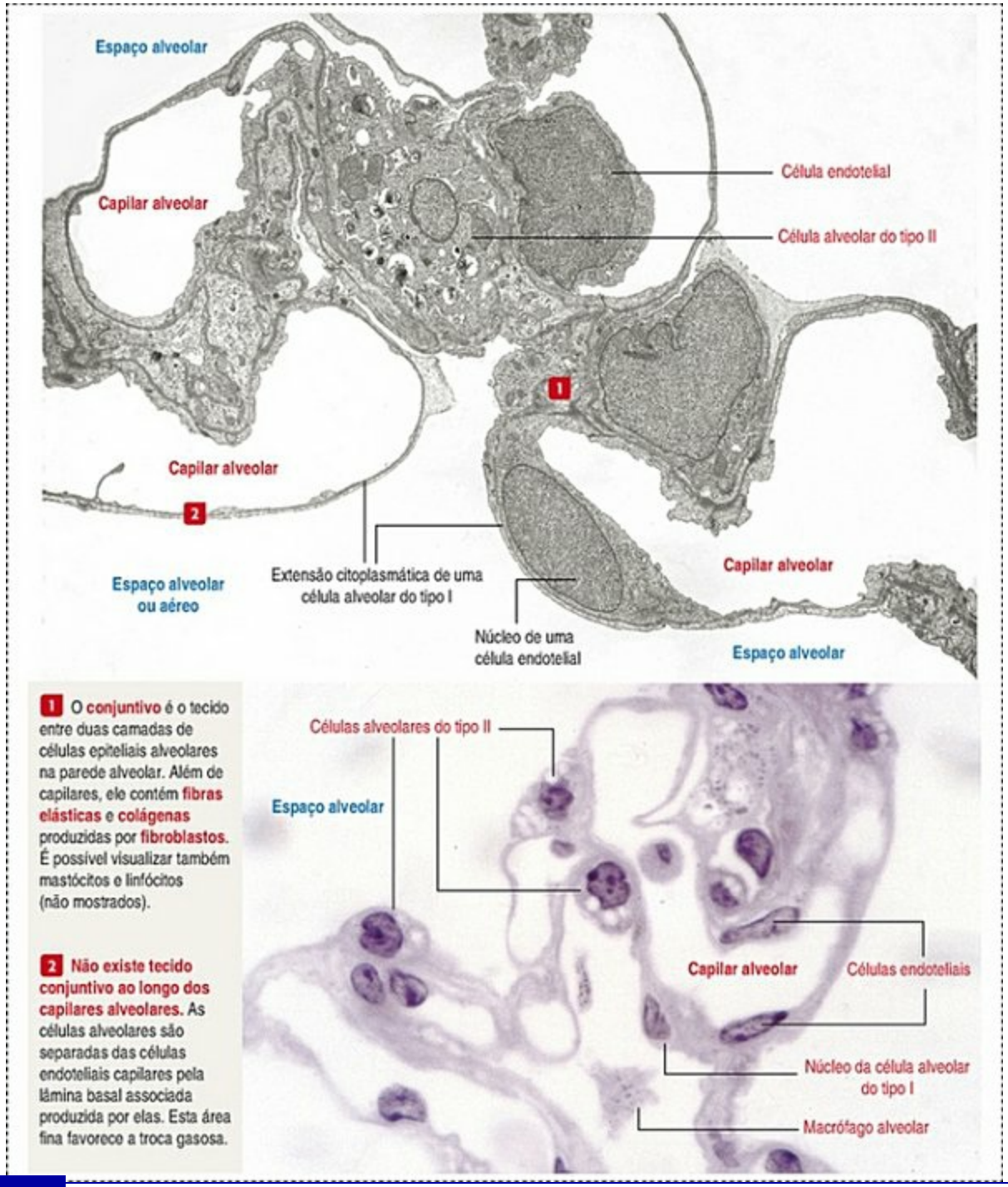
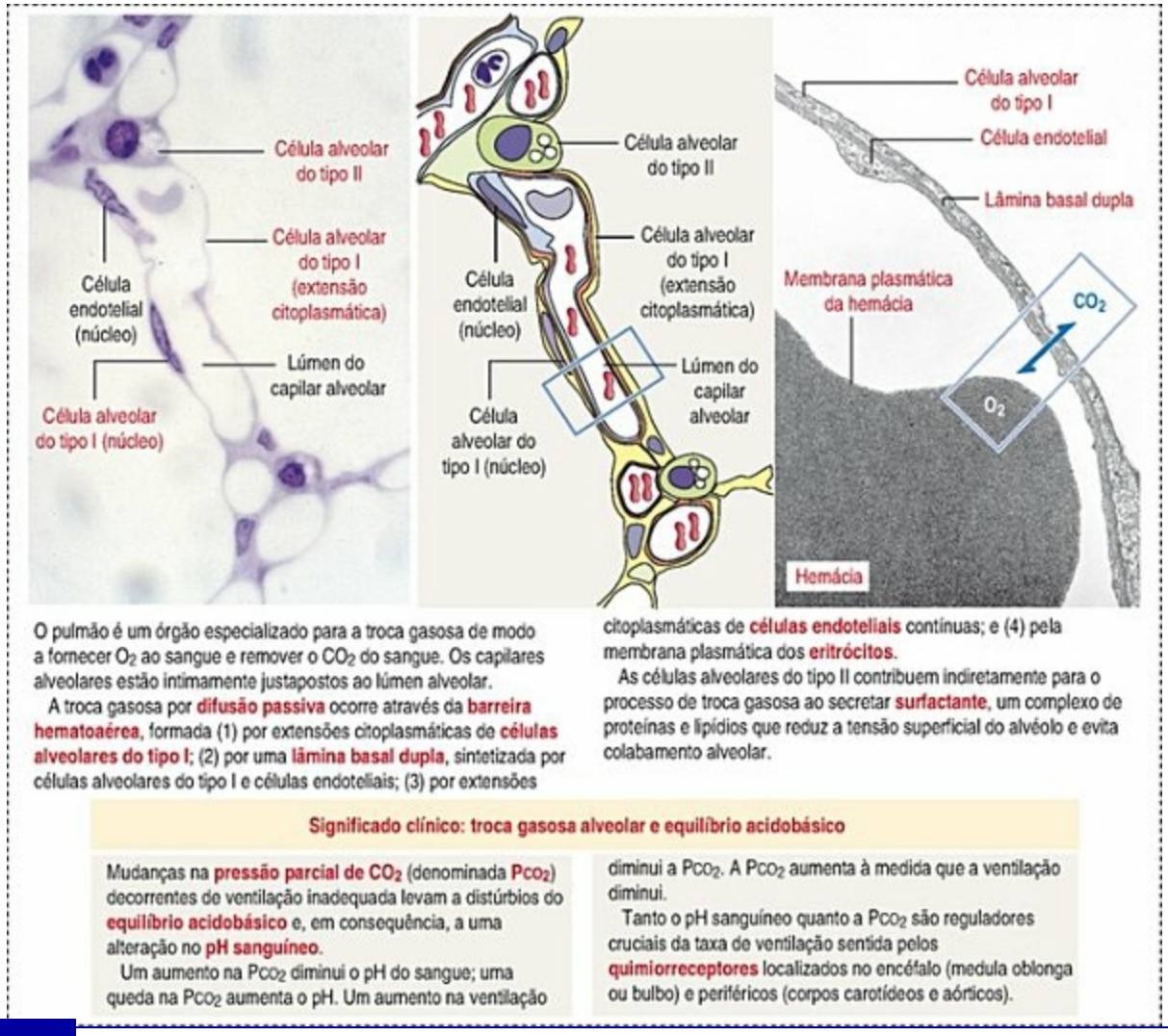


Figura 13-16 Estrutura do alvéolo



O pulmão é um órgão especializado para a troca gasosa de modo a fornecer O_2 ao sangue e remover o CO_2 do sangue. Os capilares alveolares estão intimamente justapostos ao lúmen alveolar.

A troca gasosa por **difusão passiva** ocorre através da **barreira hematoaérea**, formada (1) por extensões citoplasmáticas de **células alveolares do tipo I**; (2) por uma **lâmina basal dupla**, sintetizada por células alveolares do tipo I e células endoteliais; (3) por extensões citoplasmáticas de **células endoteliais** contínuas; e (4) pela membrana plasmática dos **eritrócitos**.

As células alveolares do tipo II contribuem indiretamente para o processo de troca gasosa ao secretar **surfactante**, um complexo de proteínas e lipídios que reduz a tensão superficial do alvéolo e evita colabamento alveolar.

Significado clínico: troca gasosa alveolar e equilíbrio acidobásico

Mudanças na **pressão parcial de CO_2** (denominada P_{CO_2}) decorrentes de ventilação inadequada levam a distúrbios do **equilíbrio acidobásico** e, em consequência, a uma alteração no **pH sanguíneo**.

Um aumento na P_{CO_2} diminui o pH do sangue; uma queda na P_{CO_2} aumenta o pH. Um aumento na ventilação diminui a P_{CO_2}. A P_{CO_2} aumenta à medida que a ventilação diminui.

Tanto o pH sanguíneo quanto a P_{CO_2} são reguladores cruciais da taxa de ventilação sentida pelos **quimiorreceptores** localizados no encéfalo (medula oblonga ou bulbo) e periféricos (corpos carotídeos e aórticos).

Figura 13-17 Barreira hematoaérea

O **epitélio alveolar** consiste em dois tipos de células (Figs. 13-16 e 13-17): (1) as **células alveolares do tipo I**, que representam cerca de **40%** da população de células epiteliais, que revestem **90%** da superfície alveolar; e (2) as **células alveolares do tipo II**, aproximadamente **60%** das células, as quais cobrem apenas **10%** da área de superfície alveolar.

Cada alvéolo abre-se em um saco alveolar. Entretanto, alguns poucos abrem-se diretamente nos bronquíolos respiratórios (Fig. 13-15). **Esta característica particular distingue os bronquíolos respiratórios dos bronquíolos terminais, cujas paredes não estão associadas a alvéolos.**

O epitélio simples, cúbico e baixo, do bronquíolo respiratório é contínuo com as células alveolares do tipo I pavimentosas dos alvéolos (Fig. 13-9).

Outras células das paredes alveolares ou septos interalveolares são os **macrófagos alveolares** (Fig. 13-18) (também denominadas **células da poeira**; são derivadas de monócitos da medula óssea e são vistas com frequência no lúmen alveolar), **fibroblastos** (que produzem fibras elásticas) e **mastócitos.**

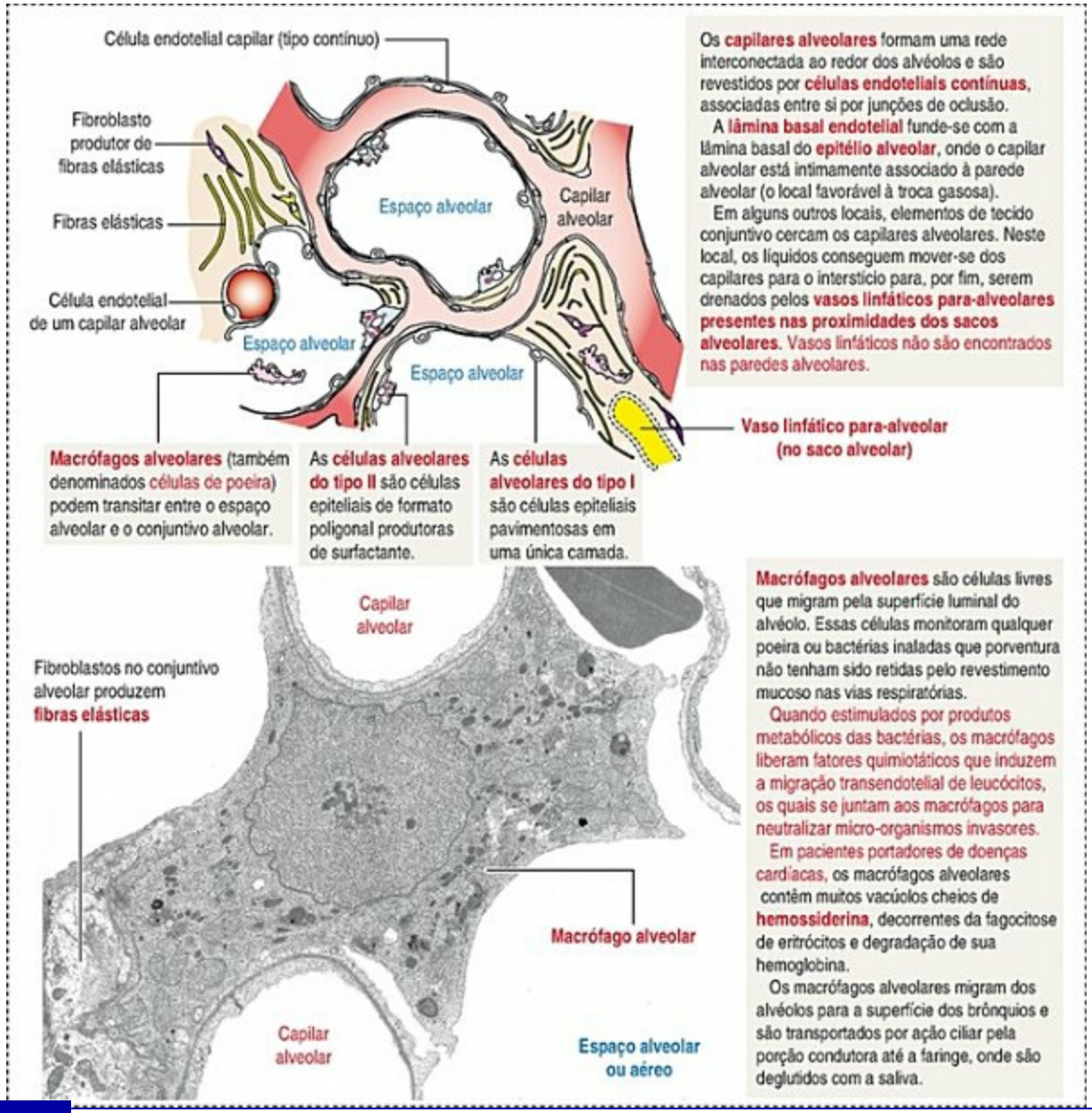


Figura 13-18 Macrófagos e drenagem linfática

Os capilares alveolares são revestidos por células endoteliais contínuas justapostas às células alveolares do tipo I através de uma lâmina basal dupla produzida por essas duas células. As células endoteliais dos septos interalveolares contêm a **enzima conversora da angiotensina** para conversão da angiotensina I em angiotensina II (Fig. 14-18, no Cap. 14, Sistema Urinário).

Células alveolares do tipo II

As **células alveolares do tipo II** localizam-se predominantemente nos **ângulos formados pelos septos alveolares adjacentes**. Contrapondo-se às células alveolares do tipo I, que são pavimentosas, as células alveolares do tipo II têm formato poligonal, são vacuolizadas, estendem-se para além do nível do epitélio adjacente.

A superfície livre das células alveolares do tipo II é coberta por curtos microvilos. O citoplasma apresenta densos **corpos lamelares**, revestidos por membrana, que

representam grânulos de secreção contendo o **surfactante pulmonar** (Fig. 13-19).

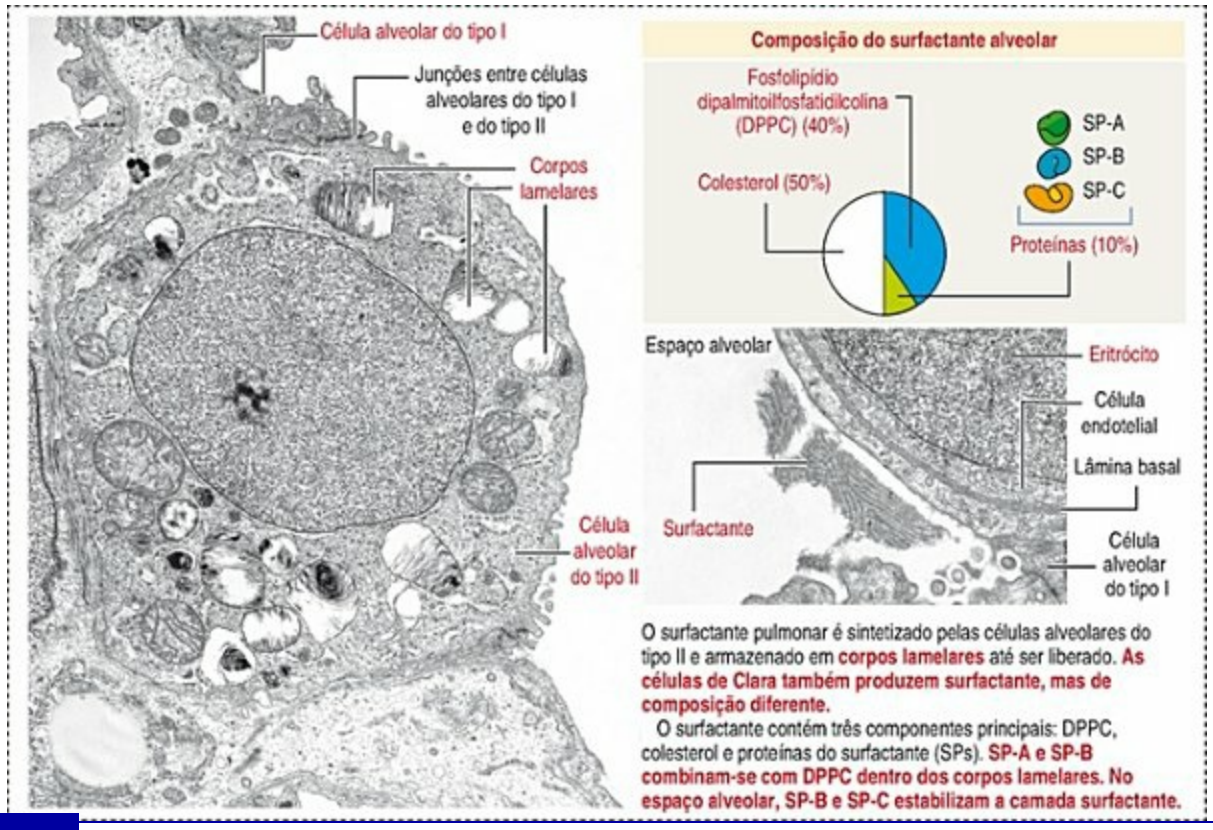


Figura 13-19 Célula alveolar do tipo II

O surfactante é liberado por exocitose e espalha-se por sobre uma fina camada de líquido que normalmente reveste a superfície alveolar. Por esse mecanismo, **o surfactante pulmonar diminui a tensão superficial na interface ar-líquido e, assim, reduz a tendência dos alvéolos de colabar ao final da expiração**. As células de Clara, localizadas nos bronquíolos terminais, também secretam surfactante pulmonar.

O surfactante pulmonar contém (1) **fosfolipídios**, (2) **colesterol** e (3) **proteínas** (Fig. 13-19).

Proteínas específicas do surfactante (**SPs**) são representadas por uma **glicoproteína hidrofílica** (a **SP-A**) e duas **proteínas hidrofóbicas** (a **SP-B** e a **SP-C**).

No interior dos corpos lamelares, a SP-A e a SP-B transformam a **dipalmitoilfosfatidilcolina** (**DPPC**), um **fosfolipídio**, em uma molécula surfactante madura.

No espaço alveolar, a SP-B e a SP-C **estabilizam** a camada fosfolipídica e aumentam a ação surfactante do complexo fosfolipídico proteína-DPPC (Fig. 13-20).

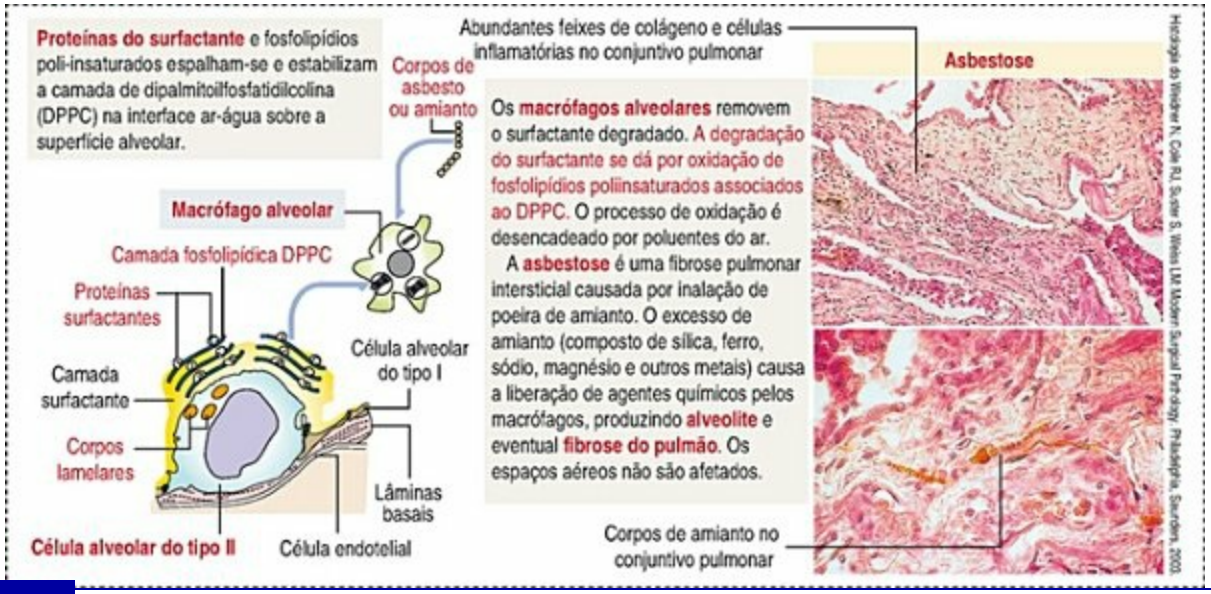


Figura 13-20 Macrófagos: degradação do surfactante alveolar e asbestose

A renovação do surfactante é facilitada pela ação fagocítica dos macrófagos alveolares (Figs. 13-18 e 13-20). Os macrófagos também podem capturar amianto inalado e desencadear a fibrose intersticial pulmonar, **asbestose**, caracterizada por extensa deposição de colágeno e de **corpos de amianto** (fibras de amianto revestidas por partículas de ferro; Fig. 13-20). Os espaços alveolares geralmente não estão envolvidos, mas as células alveolares do tipo II aumentam em número (hiperplasia).

Uma outra função das células alveolares do tipo II consiste na **manutenção e no reparo do epitélio alveolar quando ocorre uma lesão**. Quando as células alveolares do tipo I são danificadas, as células alveolares do tipo II aumentam em número e diferenciam-se em células semelhantes às células alveolares do tipo I (Fig. 13-20). Como já foi discutido, as células de Clara também têm uma função reparadora durante a lesão do epitélio alveolar (broquiolização alveolar).

Significado clínico: síndrome da angústia respiratória aguda no adulto (SARA)

A importância dos componentes celulares dos alvéolos torna-se clara quando analisamos os aspectos relevantes da síndrome da angústia respiratória aguda (SARA).

A SARA resulta de uma quebra da barreira aérea, que normalmente evita o vazamento de líquido dos capilares alveolares para o interstício e para os espaços alveolares.

Dois mecanismos podem alterar a barreira hematoaérea ou alveolocapilar. No primeiro mecanismo, um **aumento da pressão hidrostática nos capilares alveolares** — causado, por exemplo, por insuficiência ventricular esquerda ou estenose da valva mitral — resulta em aumento de líquido e proteínas nos espaços alveolares. O edema resultante é denominado **edema cardiogênico** ou **edema pulmonar hidrostático**.

No segundo mecanismo, a pressão hidrostática é normal, mas o revestimento endotelial dos capilares alveolares ou o revestimento epitelial dos alvéolos mostra-se danificado. A inalação de agentes como fumaça, água (quase afogamento) ou de endotoxinas bacterianas (decorrentes de sepse) ou traumatismo podem causar um defeito na **permeabilidade**. Um componente cardíaco pode ou não estar envolvido. Embora o edema resultante seja denominado **não cardiogênico**, pode coexistir com uma condição clínica cardiogênica.

Na SARA, cardiogênica e não cardiogênica, pode-se observar um padrão patológico comum de lesão alveolar difusa (Fig. 13-21). A **primeira fase** da SARA é um **processo exsudativo agudo** definido por edema alveolar, infiltração de neutrófilos, hemorragia e depósitos de fibrina. Detritos celulares, decorrentes da morte das células alveolares do tipo I, e fibrina depositada no espaço alveolar formam **membranas hialinas** (Fig. 13-22).

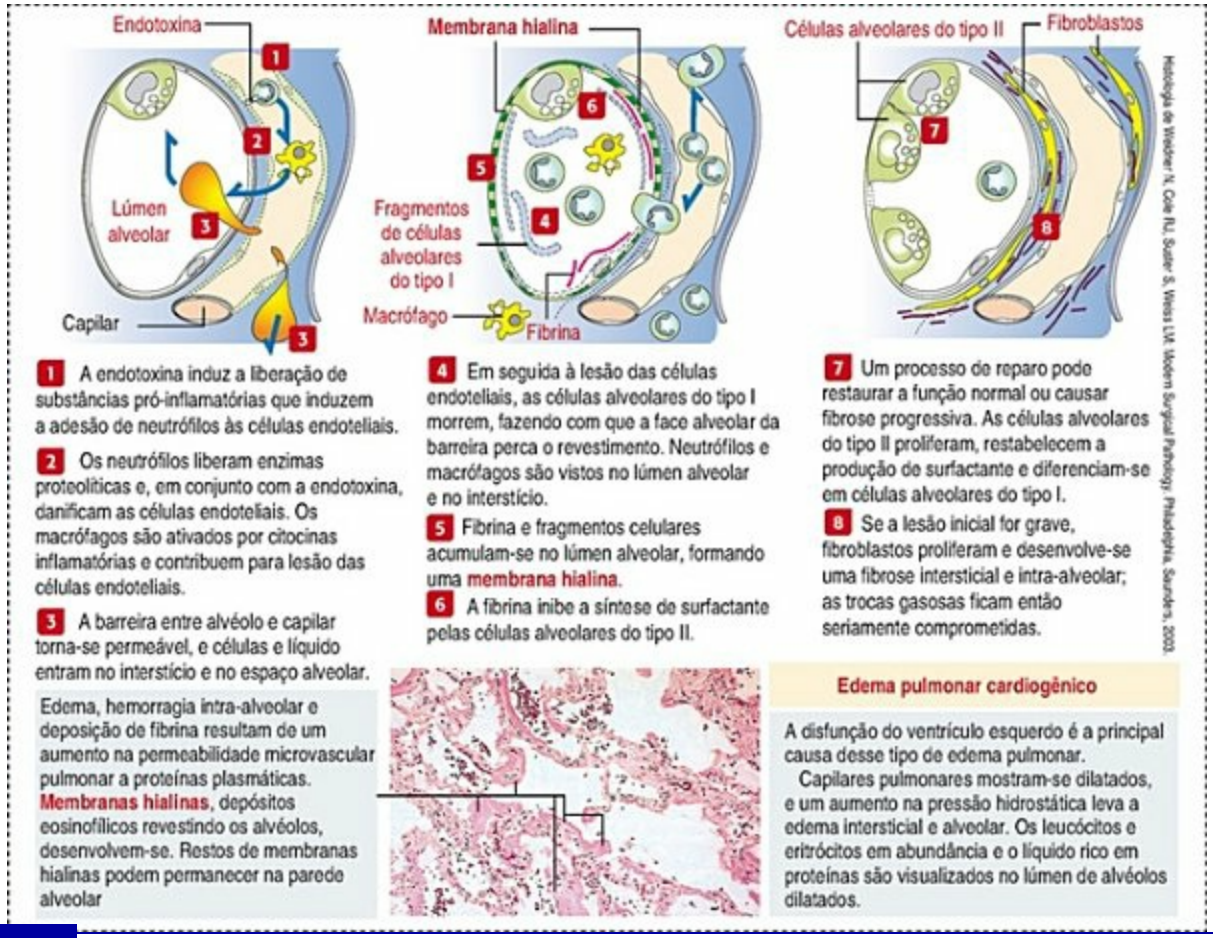


Figura 13-21 Síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) e edema pulmonar

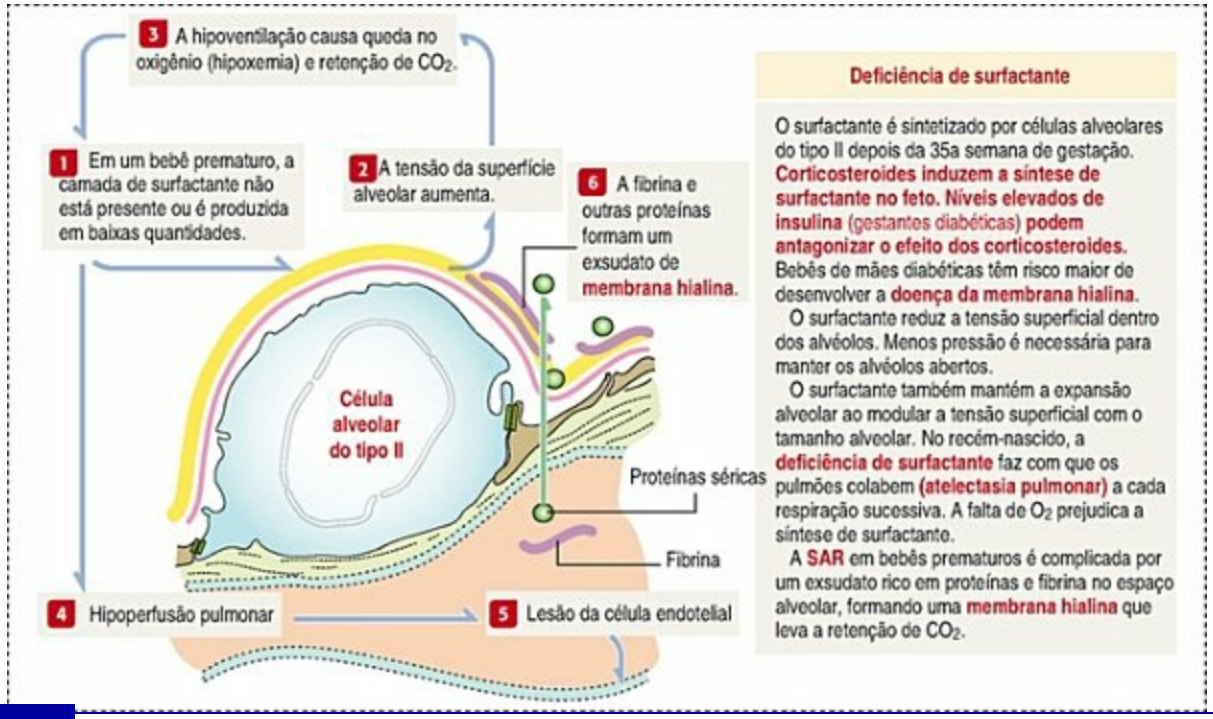


Figura 13-22 Síndrome da angústia respiratória do recém-nascido (SARRN)

A **segunda fase** é um **processo proliferativo** no qual as células alveolares proliferam e diferenciam-se para restaurar o revestimento epitelial alveolar, retornando as trocas gasosas ao normal na maioria dos casos. Em outros casos, o interstício apresenta células inflamatórias e fibroblastos. Os fibroblastos proliferam e invadem os espaços alveolares através dos espaços da lâmina basal. As membranas hialinas são removidas por fagocitose pelos macrófagos ou são invadidas por fibroblastos.

A **terceira fase** consiste na **fibrose crônica** e na oclusão dos vasos sanguíneos. Como a SARA faz parte de uma resposta inflamatória sistêmica, o resultado (evolução para a cura) do processo pulmonar depende da melhora da condição sistêmica. O prognóstico para o retorno da função pulmonar normal é bom.

O diagnóstico de SARA baseia-se no exame clínico (dispneia, cianose e taquipneia) e radiográfico. O tratamento tem como foco neutralizar o transtorno causado pela SARA e proporcionar um suporte ventilatório para as trocas gasosas até que a condição fisiológica retorne.

Pleura

A pleura consiste em duas camadas: (1) **camada visceral** e (2) **camada parietal**.

A **camada visceral** está fortemente aderida ao pulmão. É revestida por um **epitélio simples pavimentoso**, denominado **mesotélio**, cujas células apresentam **microvilos apicais** e estão apoiadas em uma lâmina basal apoiada em um tecido conjuntivo rico em **fibras elásticas** (Fig. 13-23). Esse tecido conjuntivo é contínuo com os septos interlobulares e interlobares do pulmão. A camada parietal também é revestida pelo mesotélio.

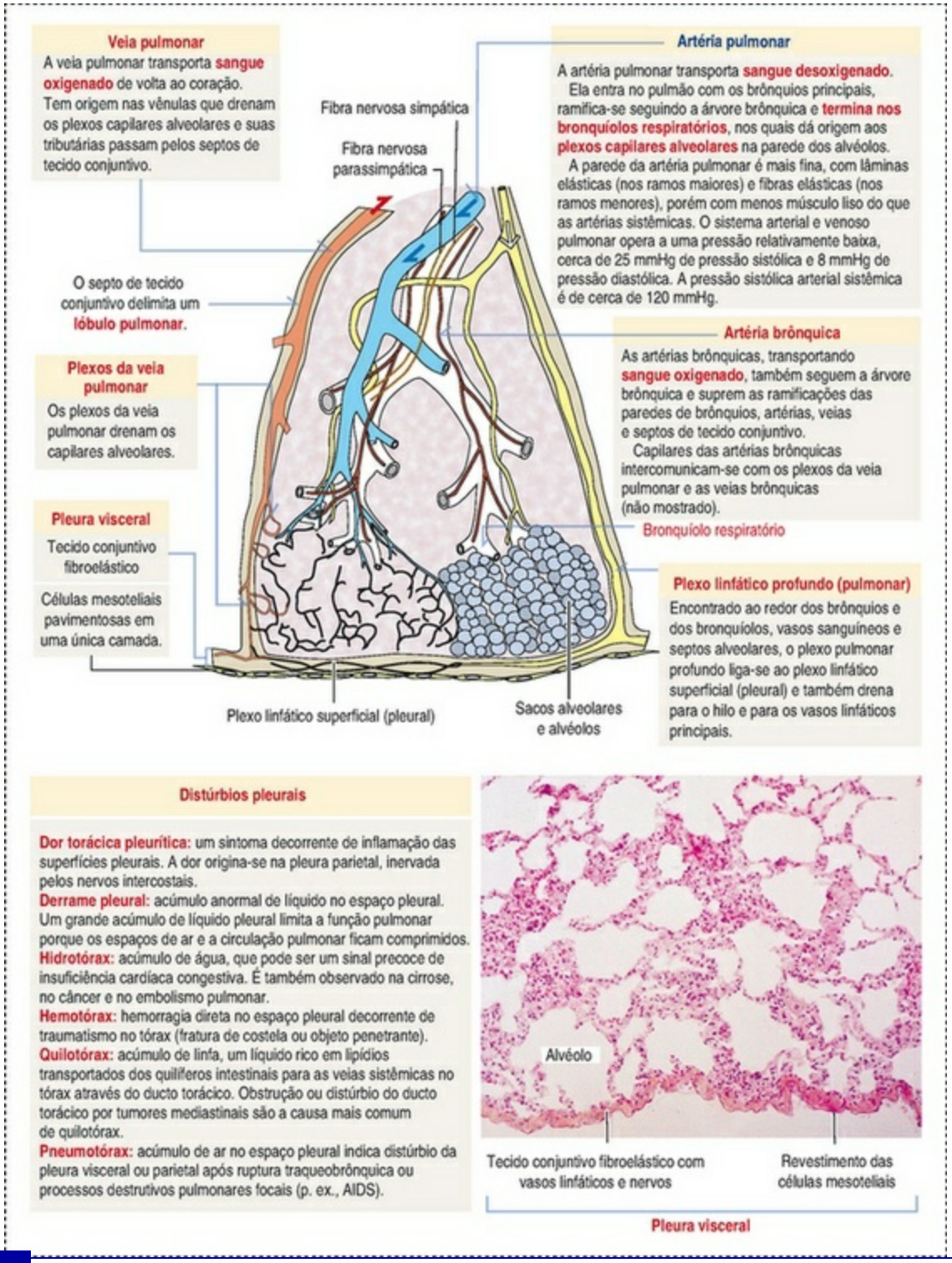


Figura 13-23 Suprimento de sangue e drenagem linfática do lóbulo pulmonar

A **camada visceral** sela a superfície do pulmão, evitando vazamento de ar para o interior da cavidade torácica. A **camada parietal** é mais espessa e reveste a superfície interna da cavidade torácica. Uma película líquida muito fina entre as camadas visceral e parietal permite o deslizamento suave de uma camada contra a outra.

Os vasos sanguíneos da pleura visceral originam-se dos vasos sanguíneos pulmonares e brônquicos (Fig. 13-23). O suprimento vascular da pleura parietal é derivado dos vasos sanguíneos sistêmicos. Ramos dos nervos frênicos e intercostais são encontrados na pleura parietal; a pleura visceral recebe ramos dos nervos vago e simpático que suprem os brônquicos.

Significado clínico: distúrbios pleurais

Em **condições normais**, a pleura visceral desliza suavemente sobre a pleura parietal durante a respiração. Entretanto, durante um **processo inflamatório**, podem-se detectar sons de atrito característicos ao exame físico.

Se houver acúmulo de líquido na cavidade pleural (**hidrotórax**), o pulmão colaba gradativamente e o mediastino desloca-se para o lado oposto. A presença de ar na cavidade pleural (**pneumotórax**), causada por um ferimento penetrante, ruptura do pulmão ou injeções por razões terapêuticas (para imobilizar o pulmão no tratamento da tuberculose), também provoca colabamento pulmonar.

O colabamento do pulmão é causado pelas propriedades de retração de suas fibras elásticas. No pulmão normal, essa retração elástica é impedida pela pressão interpleural negativa e pela estreita associação das camadas parietal e visceral da pleura.

Mesotelioma é um tumor que se origina no revestimento de células mesoteliais da pleura, do peritônio e do pericárdio. O mesotelioma está associado à exposição prévia prolongada (de 15 a 40 anos) a um dos tipos de asbesto. O mesotelioma pleural espalha-se na cavidade torácica (pericárdio ou diafragma; Fig. 13-24), e metástases podem envolver qualquer órgão, inclusive o encéfalo. Os sintomas incluem derrame pleural, dor torácica ou dispneia. Estudos por imagens de órgãos torácicos conseguem detectar o espessamento da pleura (placas de asbestos) e líquido contendo células tumorais.

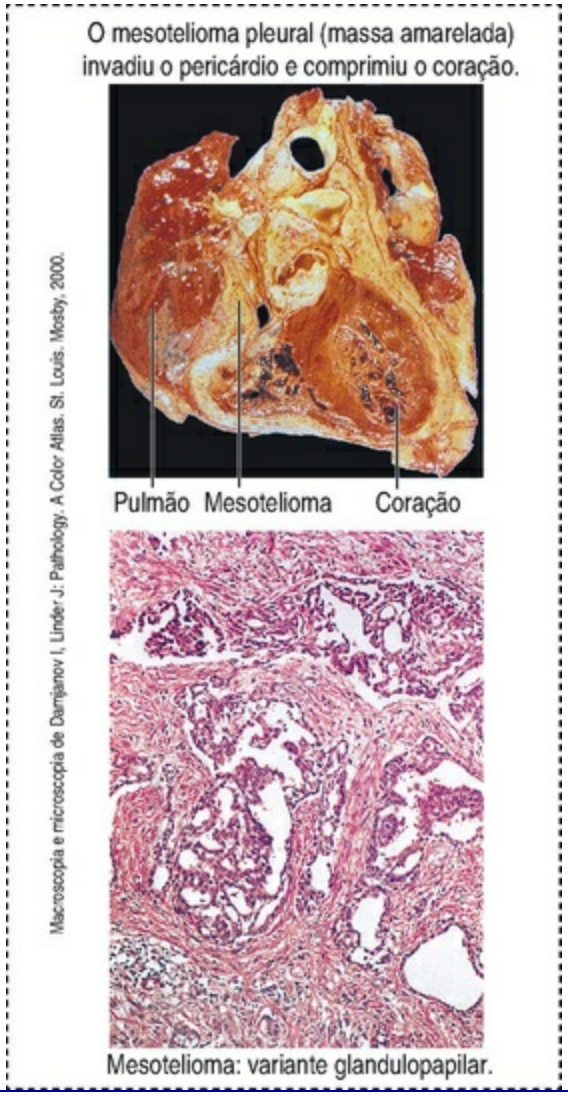
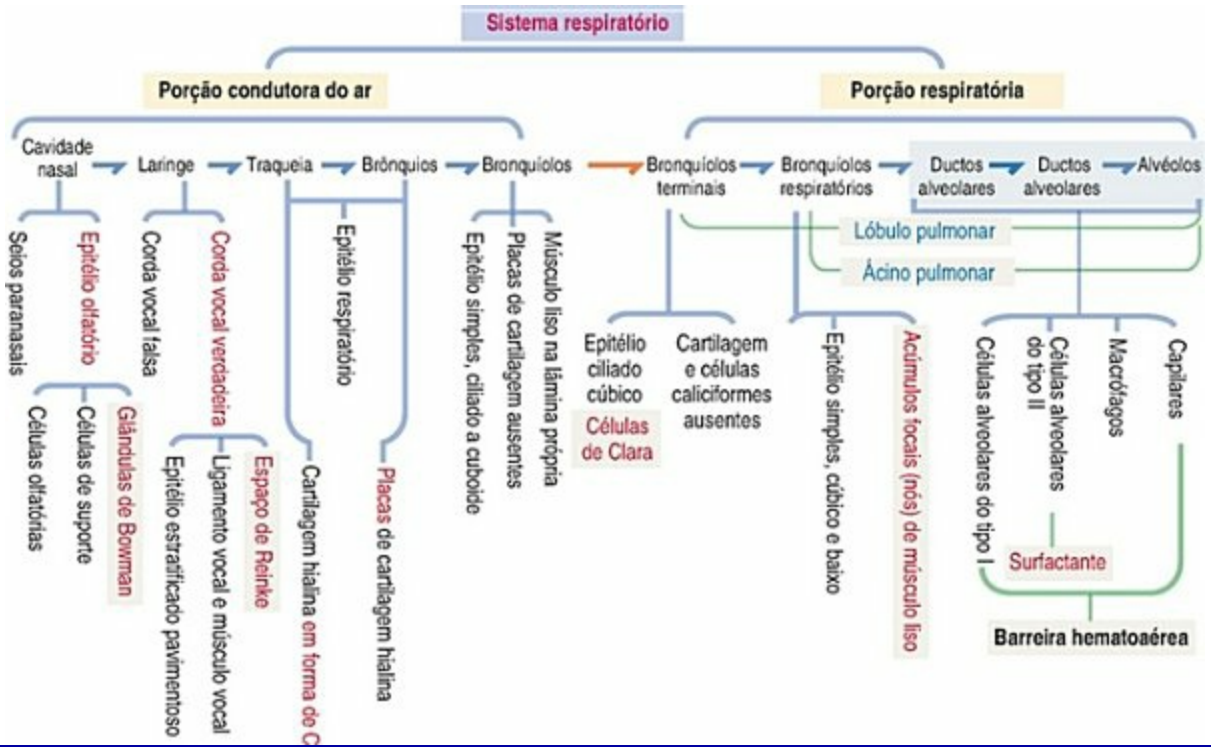


Figura 13-24 Mesotelioma



Mapa conceitual | Sistema Respiratório

Conceitos essenciais | Sistema Respiratório

- O sistema respiratório consiste em três porções: (1) uma **porção condutora do ar**; (2) uma **porção respiratória** para as trocas gasosas entre o sangue e o ar; e (3) um **mecanismo de ventilação**, impulsionado pelos movimentos inspiratórios e expiratórios da caixa torácica.
- A **porção condutora de ar** consiste em **cavidades nasais e seios paranasais, parte nasal da faringe, parte oral da faringe, laringe, traqueia, brônquios e bronquíolos**. A **porção respiratória** inclui os **bronquíolos respiratórios, os ductos alveolares, sacos alveolares e alvéolos**. O **mecanismo de ventilação** envolve a **caixa torácica,** os **músculos intercostais,** o **músculo diafragma e** o **tecido elástico do pulmão**.
- As funções da **cavidade nasal e dos seios paranasais** é aquecer e umedecer o ar e filtrar partículas de poeira presentes no ar inspirado. A porção respiratória é revestida por um **epitélio ciliado pseudoestratificado, com células caliciformes**, sustentado por uma lâmina própria formada por tecido conjuntivo, glândulas seromucosas e um **plexo venoso superficial** rico (denominado tecido cavernoso ou erétil). O ar inspirado é aquecido pelo sangue no plexo venoso e umedecido por secreções das glândulas seromucosas e das células caliciformes. Os **ossos turbinados superiores, médios e inferiores, ou conchas nasais**, determinam uma **turbulência no fluxo de ar** para facilitar o aquecimento e umedecimento do ar. Os **seios paranasais** (maxilar, frontal, etmoidal e esfenoidal) são revestidos por uma mucosa com um epitélio pseudoestratificado, cilíndrico ciliado, com poucas células caliciformes.
- A **nasofaringe** é revestida por um epitélio cilíndrico pseudoestratificado, que muda para um epitélio estratificado pavimentoso não ceratinizado na **orofaringe**. Agregados de **tecido linfoide associado à mucosa**, formando parte do **anel de Waldeyer**, estão presentes na nasofaringe.
- A **área olfatória** encontra-se no teto da cavidade nasal. A mucosa da área olfatória consiste em um epitélio cilíndrico pseudoestratificado com células caliciformes flanqueando o epitélio olfatório. O **epitélio olfatório** apresenta três tipos de células: células olfatórias (neurônios bipolares), células basais (células-tronco que se diferenciam em células olfatórias) e células sustentaculares ou de sustentação. A lâmina própria subjacente contém o **plexo venoso superficial,** as **glândulas de Bowman e feixes de fibras nervosas** (denominados **filamentos olfatórios**).

 A **célula olfatória** tem duas regiões: uma **apical (o dendrito)**, caracterizada por um botão apical contendo **cílios olfatórios imóveis**. Os cílios olfatórios contêm **receptores de odorantes** que se ligam a **proteínas de ligação a odorantes** (produzidas pelas glândulas de Bowman), que carreiam uma partícula do odorante inalado. No lado oposto da região dendrítica ciliar, as células olfatórias formam pequenos fascículos de axônios amielínicos envolvidos por células gliais. Os axônios penetram na **placa cribriforme do osso etmoide** e fazem sinapse com neurônios no **bulbo olfatório**. Os axônios das células olfatórias convergem para um ou mais **glomérulos** e interagem predominantemente com dendritos de **células mitrais**. O bulbo olfatório contém ainda interneurônios denominados **células granulosas** ou **células em tufo**. Axônios das células mitrais e células em tufo formam o **trato olfatório (nervo olfatório ou I nervo craniano)**, que carreia as informações olfatórias para o córtex olfatório.

 O complexo odorante-proteína de ligação a odorante liga-se aos receptores nos cílios. A ligação ao receptor de odorante ativa a **proteína G** acoplada ao receptor. A proteína G ativa a **adenilil ciclase**, que catalisa a produção de **AMPc** a partir de ATP. **Canais de Na^+ controlados por ligante** são abertos pelo AMPc para facilitar a difusão de Na^+ para dentro da célula. O influxo de Na^+ através da membrana plasmática gera um potencial de ação conduzido

ao cérebro ao longo do nervo olfatório.

Anosmia refere-se à privação do sentido do olfato por doença ou lesão. As células olfatórias têm um tempo de vida de cerca de 1 a 2 meses e são substituídas ao longo da vida por células basais indiferenciadas. Terminações sensoriais do **nervo trigêmeo**, encontradas no epitélio olfatório, são responsáveis pela sensação desagradável causada por substâncias irritantes, como a amônia.

- A **laringe** é constituída por **cartilagens** (epiglote, tireóidea, cricóidea e aritenóideas), **músculos intrínsecos** (abdutor, adutores e tensores envolvidos na fonação) e **músculos extrínsecos** (envolvidos na deglutição). Um **epitélio estratificado, pavimentoso e não ceratinizado**, cobre a **superfície lingual da epiglote** e as **cordas vocais verdadeiras** (também chamadas **pregas vocais**). O restante é revestido por um **epitélio pseudoestratificado, ciliado** e com **células caliciformes** e **glândulas seromucosas** na lâmina própria.

 A lâmina própria das cordas vocais verdadeiras possui características especiais de significado clínico. A camada superficial (sob o epitélio estratificado pavimentoso e não ceratinizado) consiste em uma matriz extracelular e muito poucas fibras elásticas em meio aos fibroblastos. Essa camada, denominada **espaço de Reinke**, pode acumular líquido (**edema de Reinke**). As camadas subjacentes contêm fibras elásticas e colágenas, correspondendo ao **ligamento vocal**. Abaixo da lâmina própria encontra-se o **músculo vocal (tireoaritenóideo)**. Não há glândulas seromucosas na lâmina própria da corda vocal verdadeira.

- A **traqueia** é revestida por um **epitélio pseudoestratificado, cilíndrico e ciliado com células caliciformes**. **Células basais** e **células de Kulchitsky (células neuroendócrinas)** repousam sobre a lâmina basal, mas não se estendem até o lúmen. A lâmina própria contém fibras elásticas. Observam-se glândulas seromucosas na submucosa. Células caliciformes, células serosas das glândulas submucosas e células de Clara secretam **MUC5A** e **MUC5B**, duas glicoproteínas lubrificantes e higroscópicas, denominadas mucinas, que formam um polímero no muco. O muco consiste em uma **camada periciliar**, em contato com o domínio apical das células colunares ciliadas, e em uma **camada de gel** no topo da camada periciliar. Além disso, o muco contém agentes antimicrobianos, proteínas imunomoduladoras e moléculas protetoras.

 Uma pilha de **cartilagens hialinas em forma de C** compõe a estrutura de sustentação da traqueia. O **músculo traqueal** (músculo liso) liga as extremidades livres da cartilagem hialina em formato de C.

 Tumores carcinoides brônquicos surgem a partir das células de Kulchitsky. Essas células secretam hormônios peptídicos (serotonina, somatostatina, calcitonina, hormônio antidiurético [ADH], hormônio adrenocorticotrófico [ACTH] e outros). Os tumores carcinoides brônquicos (inclusive o carcinoma pulmonar de pequenas células) podem invadir localmente e formar metástases em linfonodos regionais.

- À medida que os brônquios se dividem em brônquios intrapulmonares, os anéis traqueais em forma de C se fragmentam, tornando-se **placas cartilaginosas** (distribuídas ao redor do lúmen), e feixes de músculo liso se deslocam entre a mucosa e as placas cartilaginosas.

 Agregados de tecido linfoide são observados na parede dos brônquios intrapulmonares (conhecidos em conjunto como **BALT** — *bronchial-associated limphoid tissue* —, **tecido linfoide associado aos brônquios**).

 Divisões subsequentes dão origem a **bronquíolos terminais**, cada qual suprindo um **lóbulo pulmonar**. Cada bronquíolo respiratório, subdivisões de um **bronquíolo terminal**, dá origem a um **ácino pulmonar. Essencialmente, um lóbulo pulmonar consiste em vários ácinos pulmonares**. Aspectos relevantes da parede dos bronquíolos terminais e respiratórios são a **disposição em espiral das fibras musculares lisas** e a **distribuição**

longitudinal das fibras elásticas.

Os ramos da **artéria pulmonar**, que transporta **sangue desoxigenado**, correm paralelamente à árvore brônquica. Os ramos da **artéria brônquica** fornecem nutrientes às paredes da árvore brônquica. Lembre-se de que a **veia pulmonar**, que carreia **sangue oxigenado**, percorre os **septos de tecido conjuntivo que delimitam os lóbulos pulmonares**.

A **asma**, caracterizada por broncoconstrição reversível dos feixes de músculo liso ao redor do lúmen bronquiolar e por hipersecreção de muco por células caliciformes desencadeada por alérgenos ou fatores neurais autônomos, leva a uma redução no lúmen das vias respiratórias. Sibilos, tosse e falta de ar (dispneia) são sintomas clássicos da afecção.

- Os **bronquíolos terminais** não apresentam peças de cartilagem e glândulas na submucosa, e o epitélio pseudoestratificado, cilíndrico e ciliado diminui para finalmente tornar-se cilíndrico baixo a cúbico com poucas células ciliadas. As **células de Clara** secretoras de surfactante predominam nos bronquíolos terminais. Lembre-se de que o bronquíolo terminal é o local de início de um lóbulo pulmonar.

A **fibrose cística** resulta na produção de um muco extremamente espesso por glândulas que revestem os sistemas respiratório e gastrointestinal. Mutações herdadas do **regulador transmembranar de condução da fibrose cística (CFTR)** resultam em transporte defeituoso de Cl^- e maior absorção de Na^+. Infecções bacterianas estão associadas a tampões mucosos que consistem em polímeros de MUCA5 e MUCB5 entrelaçados e muco desidratado. Tosse, secreções purulentas e dispneia são sintomas típicos da doença.

- A parede de um bronquíolo respiratório é descontínua, interrompida pela projeção sacular dos alvéolos. Note que a parede dos bronquíolos terminais não está associada a alvéolos. Feixes de fibras de músculo liso formam acúmulos **focais** que se projetam para o lúmen, e o epitélio de revestimento vai de cúbico a pavimentoso simples. As fibras elásticas são componentes importantes dos bronquíolos e das paredes alveolares.

O **enfisema** é causado por um aumento permanente dos espaços aéreos distais aos bronquíolos terminais em virtude da destruição progressiva e irreversível dos componentes elásticos das paredes alveolares. As fibras elásticas na parede alveolar podem ser destruídas pela **elastase** liberada por neutrófilos presentes no lúmen alveolar. A **α_1-antitripsina** sérica neutraliza a elastase. Um estímulo persistente aumenta o número de neutrófilos no lúmen alveolar, a fonte de elastase. Os níveis séricos de α_1-antitripsina diminuem e a elastase começa a destruir as fibras elásticas. As fibras elásticas danificadas não conseguem retrair-se quando esticadas e, consequentemente, os alvéolos adjacentes tornam-se confluentes, produzindo grandes espaços aéreos, ou **bolhas**, o marco estrutural do enfisema. A perda de componentes elásticos afeta os bronquíolos terminais e respiratórios.

A **doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)** inclui enfisema e asma.

- O bronquíolo respiratório representa a interface entre as porções condutora e respiratória do sistema respiratório. O bronquíolo respiratório é considerado o início da porção respiratória. Lembre-se de que o bronquíolo respiratório é o local de início de um ácino pulmonar.

Cada **bronquíolo respiratório** dá origem a **ductos alveolares, sacos alveolares e alvéolos**. O **epitélio alveolar** consiste em dois tipos de células que revestem a superfície dos capilares (ramos terminais da artéria pulmonar) e revestem a parede alveolar. As **células alveolares do tipo I** representam cerca de 40% da população de células epiteliais alveolares e cobrem 90% da superfície alveolar. As **células alveolares do tipo II**, cerca de 60% das células, cobrem apenas 10% da superfície alveolar e localizam-se preferencialmente nos ângulos formados pelos septos

alveolares adjacentes. As células alveolares do tipo II produzem **surfactante**.

O surfactante pulmonar contém colesterol (50%), fosfolipídios (40%) e SP (proteínas surfactantes) dos tipos SP-A, SP-B e SP-C (10%). As células de Clara também produzem surfactante. O surfactante mantém a expansão alveolar ao modular a tensão superficial.

Outros componentes do alvéolo incluem células epiteliais (revestindo os capilares alveolares), macrófagos (fagócitos alveolares ou células de poeira), fibroblastos no septo interalveolar (que produzem fibras elásticas) e mastócitos.

A **SARRN** em bebês prematuros é causada por **deficiência de surfactante**, levando ao colabamento das paredes alveolares. O desenvolvimento de um exsudato rico em fibrina, cobrindo a superfície alveolar com uma **membrana hialina**, complica essa síndrome. Corticosteroides induzem a síntese de surfactante no feto. Níveis elevados de insulina em mães diabéticas antagonizam o efeito dos corticosteroides.

- A **barreira hematoaérea** é formada (1) pelas delgadas extensões citoplasmáticas de células alveolares do tipo I, (2) por uma dupla lâmina basal produzida por células alveolares do tipo I e células endoteliais subjacentes que revestem os capilares alveolares, (3) pelas extensões citoplasmáticas de células endoteliais e (4) pela membrana plasmática dos eritrócitos ou hemácias. Lembre-se de que o formato bicôncavo das hemácias favorece a rápida troca de O_2-CO_2 nos capilares alveolares. Observe também que o surfactante contribui indiretamente para uma troca gasosa efetiva ao evitar colabamento alveolar.

 A **síndrome da angústia respiratória aguda (SARA)** resulta de um aumento na pressão hidrostática nos capilares alveolares **(cardiogênica)** ou lesão do revestimento epitelial alveolar causada por endotoxinas bacterianas ou traumatismo **(não cardiogênica)**. Esses mecanismos resultam em aumento do líquido e das proteínas nos espaços alveolares **(edema pulmonar)**.

- A **pleura** consiste em duas camadas: (1) uma **camada visceral** intimamente aderida ao pulmão e revestida por um epitélio simples pavimentoso **(mesotélio)** e (2) uma **camada parietal** também revestida por células mesoteliais e sustentada por tecido conjuntivo rico em gordura. A pleura visceral desliza sobre a pleura parietal durante a respiração.

 As **afecções da pleura** incluem processos inflamatórios e acúmulo de líquido **(hidrotórax)**, sangue **(hemotórax)** ou ar **(pneumotórax)**.

 O **mesotelioma** é um tumor maligno localizado ou difuso da pleura, associado à exposição a amianto ou asbesto por tempo prolongado. Os sintomas incluem derrame pleural, dor torácica ou dispneia. O mesotelioma também pode afetar o peritônio e o pericárdio.

14.

SISTEMA URINÁRIO

O sistema urinário desempenha três funções fundamentais: (1) limpar o sangue de produtos nitrogenados e de outros produtos residuais do metabolismo por meio da **filtração** e da **excreção**; (2) equilibrar a concentração dos líquidos e eletrólitos do corpo, também por meio da **filtração** e da **excreção**; e (3) recuperar, por meio da **reabsorção**, moléculas pequenas (aminoácidos, glicose e peptídios), íons (Na^+, Cl^-, Ca^{2+}, PO^{3-}) e água, a fim de manter a **homeostase** (grego *homoios*, semelhante; *stasis*, ficar parado) do sangue.

Os rins regulam a **pressão sanguínea** mediante a produção da enzima **renina**. A renina dá início à conversão do **angiotensinogênio** (uma proteína plasmática produzida no fígado) no componente ativo **angiotensina II**.

Os rins são também **órgãos endócrinos**. Eles produzem **eritropoetina**, um estimulante da produção de eritrócitos ou hemácias na medula óssea (para saber o papel da eritropoetina, consulte o Cap. 6, Sangue e Hematopoese). Os rins também ativam o **1,25-hidroxicolecalciferol**, um derivado da vitamina D envolvido no controle do metabolismo do cálcio (veja o metabolismo da vitamina D no Cap. 19, Sistema Endócrino).

Rins

O sistema urinário consiste em um par de rins e ureteres, uma única bexiga urinária e uma uretra. Cada rim tem um **córtex** (subdividido em **córtex externo** e **córtex justamedular**) e uma **medula** (subdividida em **medula externa** e **medula interna**).

A medula é formada por massas cônicas, as **pirâmides medulares**, com suas bases localizadas na junção corticomedular. Uma pirâmide medular, juntamente à região cortical que a cobre, constitui um **lobo renal**. A base do lobo renal é a cápsula renal. Os limites laterais de cada lobo renal são as **colunas renais** (de Bertin), estruturas residuais que representam a fusão de lobos primitivos no interior do blastema metanéfrico ou massa metanéfrica. O ápice de cada lobo renal termina em uma **papila** de formato cônico cuja superfície é representada pela **área cribriforme** ou **crivosa** (o local de abertura dos ductos coletores na papila renal). A papila é circundada por um

cálice menor. Cada cálice menor coleta a urina de uma papila que goteja da área cribriforme. Os cálices menores convergem para formar os **cálices maiores**, que, por sua vez, formam a **pelve renal**.

Organização do sistema vascular renal

A principal função dos rins é **filtrar o sangue** fornecido pelas artérias renais que se ramificam da aorta descendente.

Os rins recebem cerca de 20% do débito cardíaco por minuto e filtram cerca de 1,25 L de sangue por minuto. Essencialmente, todo o sangue do corpo passa pelos rins a cada 5 minutos.

Cerca de 90% do débito cardíaco segue para o córtex renal; 10% do sangue vai para a medula. Aproximadamente 125 mL de filtrado são produzidos por minuto, mas 124 mL dessa quantidade são reabsorvidos.

Cerca de 180 L de ultrafiltrado líquido são produzidos em 24 horas e transportados pelos túbulos uriníferos. Dessa quantidade, 178,5 L são recuperados pelas células tubulares e devolvidos à circulação sanguínea, enquanto apenas 1,5 L é eliminado como **urina**.

Começaremos nossa discussão pela vascularização dos rins (Fig. 14-1).

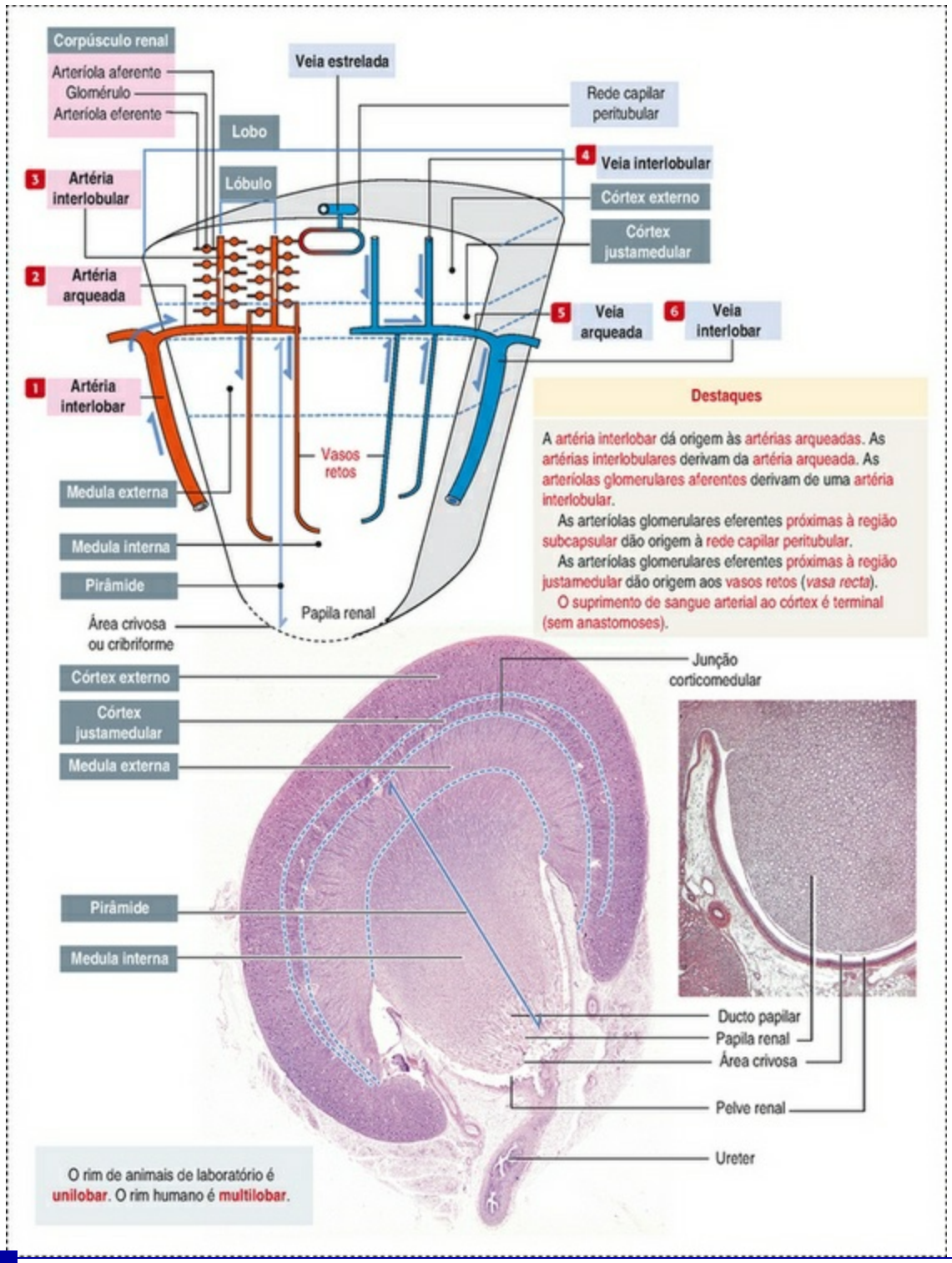


Figura 14-1 Vascularização dos rins

O sangue oxigenado é fornecido pela **artéria renal**. Essa artéria dá origem a várias **artérias interlobares**, que percorrem a medula através das colunas renais, ao longo das laterais das pirâmides.

Na junção corticomedular, as artérias interlobares enviam vários ramos em ângulo reto, mudando sua orientação vertical para uma direção horizontal para formar as **artérias arqueadas**, que correm ao longo do limite corticomedular. A arquitetura arterial dos rins é **terminal**. Não há anastomoses entre as artérias interlobares. Trata-se de um conceito importante em patologia renal para se entender a **necrose focal** como uma consequência de uma obstrução arterial. Por exemplo, o **infarto renal** pode ser

causado por placas ateroscleróticas na artéria renal ou por embolização de placas ateroscleróticas da aorta.

Os ramos verticais que emergem das artérias arqueadas, as **artérias interlobulares**, penetram no córtex. À medida que as artérias interlobulares sobem em direção ao córtex externo, elas se ramificam várias vezes para formar as **arteríolas glomerulares aferentes** (Fig. 14-1).

A arteríola glomerular aferente, por sua vez, forma a **rede de capilares glomerulares**, que é envolvida pelas duas camadas da **cápsula de Bowman**, e continua como **arteríola glomerular eferente**. Essa disposição particular, uma rede de capilares ladeada por duas arteríolas (em vez de uma arteríola e uma vênula), é denominada **glomérulo** ou **sistema porta arterial**. Conforme discutido no Capítulo 12, Sistema Cardiovascular, o **sistema porta arterial** glomerular (Fig. 14-2) é estrutural e funcionalmente distinto do **sistema porta venoso** do fígado.

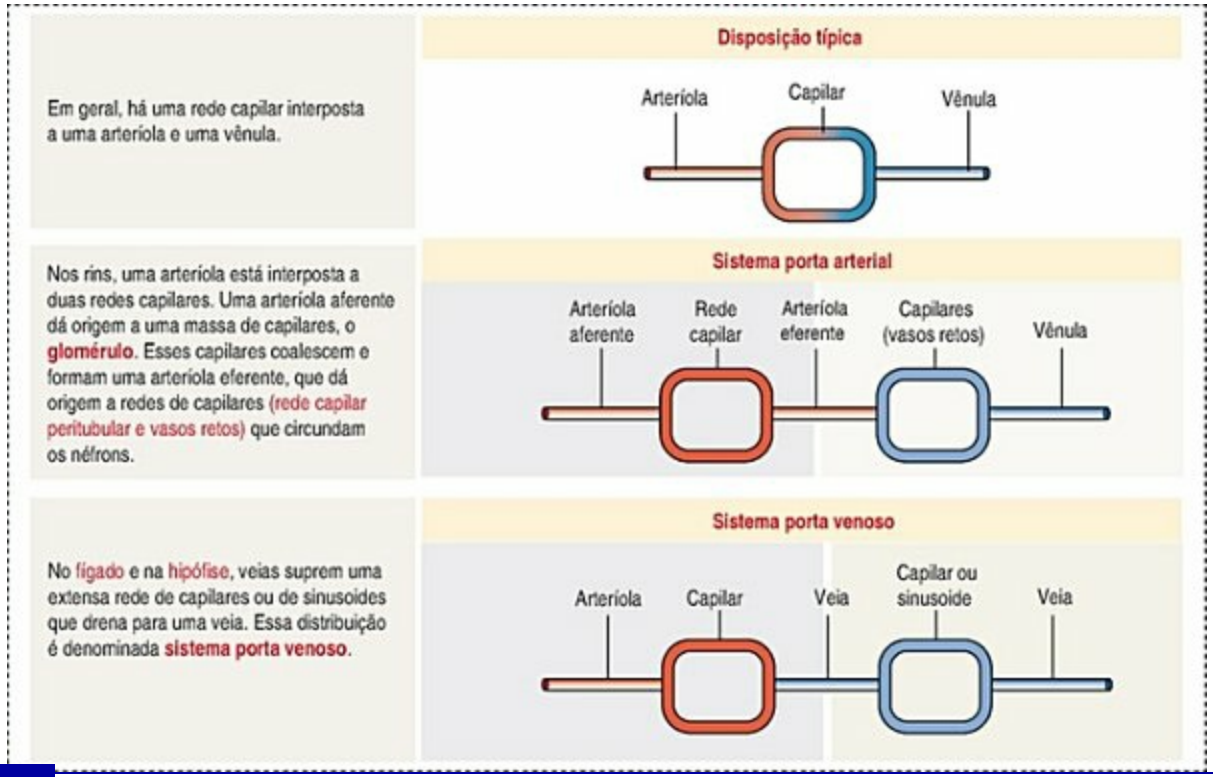


Figura 14-2 Sistemas porta arterial e venoso

Tanto o glomérulo quanto a cápsula de Bowman que o circunda formam o **corpúsculo renal** (também denominado **corpúsculo de Malpighi**). A parede de células musculares lisas da **arteríola glomerular aferente** contém células semelhantes às epiteliais que são denominadas **células justaglomerulares** e contêm grânulos secretores com **renina**. Algumas células justaglomerulares podem ser encontradas na parede da arteríola glomerular eferente.

Vasos retos (*vasa recta*)

Dependendo da localização do corpúsculo renal, a arteríola glomerular eferente forma duas redes capilares diferentes:

1. Uma **rede capilar peritubular**, que circunda os segmentos **corticais** dos túbulos uriníferos superficiais. A rede capilar peritubular, revestida por células endoteliais fenestradas, drena para a **veia interlobular**, que converge para a **veia arqueada**. As veias arqueadas drenam para as **veias interlobares**, que são contínuas à **veia renal**.
2. Os **vasos retos** (***vasa recta***), formados por múltiplas ramificações das arteríolas eferentes próximas à junção corticomedular. Os componentes **descendentes** dos vasos retos (**capilares arteriais revestidos por células endoteliais contínuas**) estendem-se até a **medula**, paralelamente aos segmentos medulares dos túbulos uriníferos, fazem uma curva semelhante a um grampo de cabelo e retornam à junção corticomedular como **capilares venosos ascendentes revestidos por células endoteliais fenestradas**.

Observe que o suprimento vascular para a medula renal deriva, em grande parte, das arteríolas glomerulares eferentes. Os feixes descendentes dos vasos retos penetram até profundidades variáveis da medula renal, ao lado dos **ramos**, **descendente** e **ascendente**, da **alça de Henle** e dos **ductos coletores**. Ramificações laterais conectam os vasos retos ascendentes de retorno às **veias interlobulares** e **arqueadas**. Lembre-se da estreita relação dos vasos retos entre si e com os túbulos e ductos adjacentes. Essa é a base estrutural dos mecanismos de troca e multiplicação por contracorrente da formação da urina, que discutiremos mais adiante.

Diferença entre lobo e lóbulo

Uma **pirâmide medular renal** é uma estrutura **medular** delimitada por artérias interlobares nas regiões laterais. A junção corticomedular é a base da pirâmide, e a papila é o ápice da pirâmide.

Um **lóbulo renal** é uma estrutura **cortical** que pode ser definida de duas maneiras diferentes (Fig. 14-1): (1) o lóbulo renal é uma porção do córtex **flanqueada por duas artérias interlobulares ascendentes adjacentes**. Cada artéria interlobular dá origem a uma série de glomérulos, cada qual consistindo em uma arteríola glomerular aferente, uma rede capilar e uma arteríola glomerular eferente; (2) o lóbulo renal consiste em um único **ducto coletor** (de Bellini) e nos néfrons circundantes que drenam para ele. O conjunto formado pelas porções retas dos néfrons, juntamente ao ducto coletor único, é denominado **raio medular** (de Ferrein). Um **raio medular** corresponde ao **eixo do lóbulo** (Fig. 14-3).

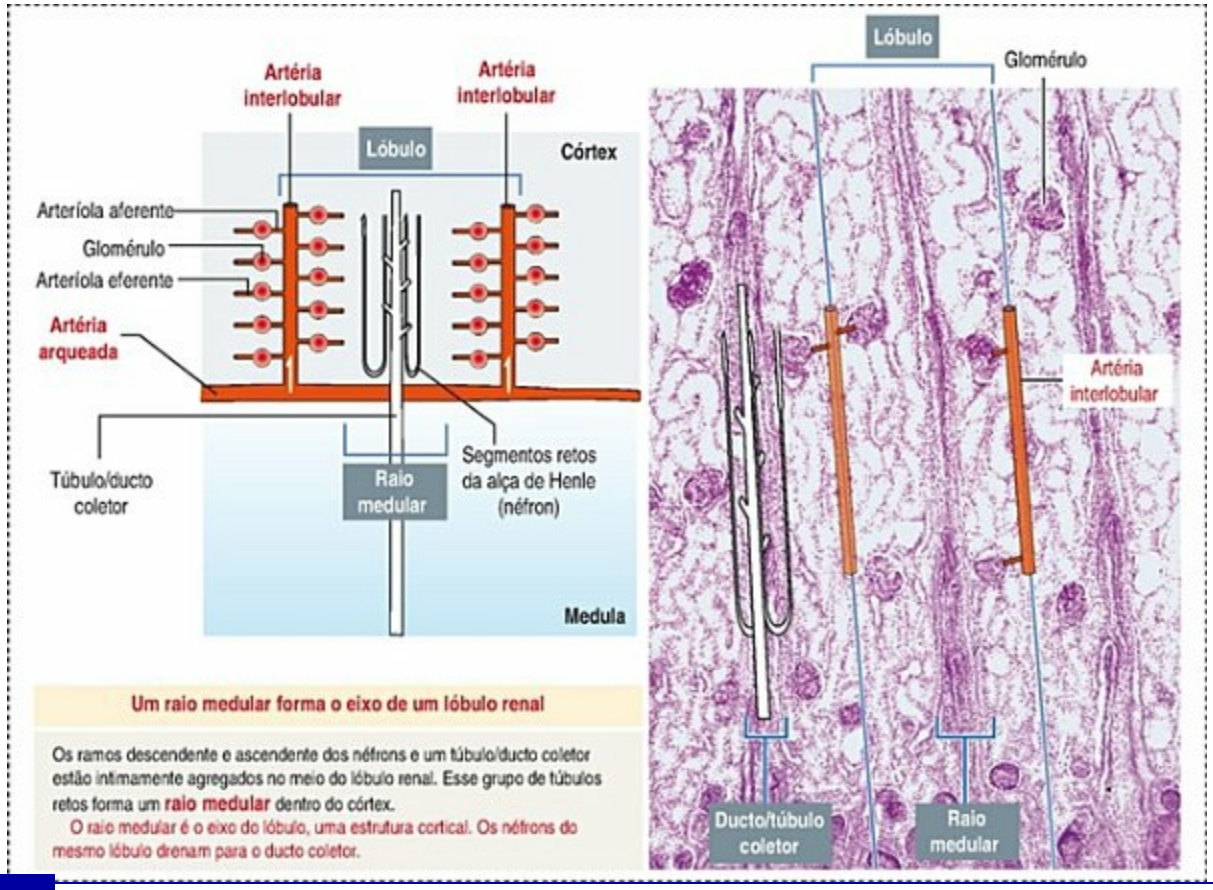


Figura 14-3 Raio medular

Observe que o **córtex tem muitos lóbulos** e que **cada lóbulo tem um único raio medular**.

O túbulo urinífero consiste em um néfron e um ducto coletor

Cada rim tem cerca de 1,3 milhão de túbulos uriníferos circundados por um estroma que contém tecido conjuntivo frouxo, vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos. Cada túbulo urinífero é formado por dois segmentos embriologicamente distintos (Fig. 14-4): (1) o **néfron** e (2) o **ducto coletor**.

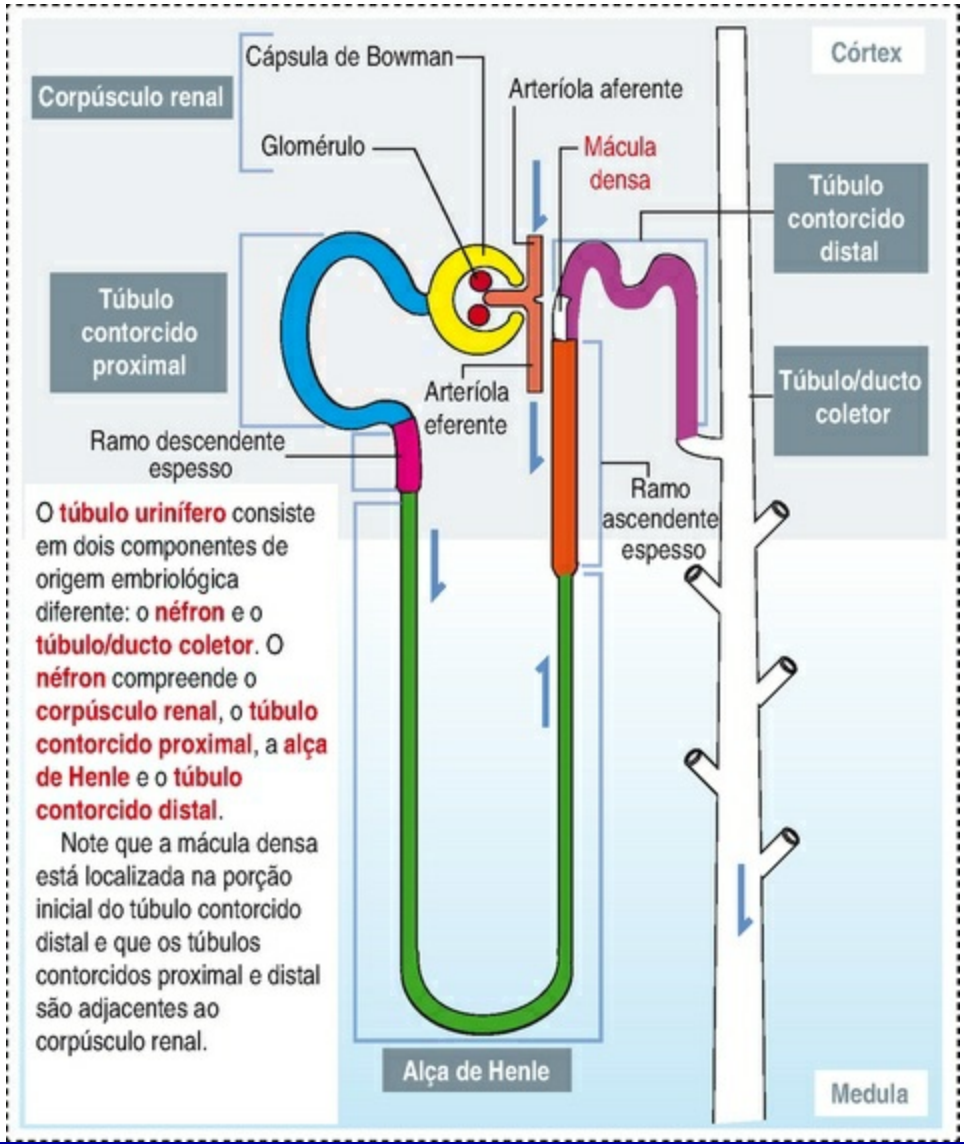


Figura 14-4 Túbulo urinífero

O **néfron** é constituído por dois componentes: (1) o **corpúsculo renal** (300 μm de diâmetro) e (2) um **túbulo renal** longo (5 a 7 mm de comprimento).

O **túbulo renal** é composto de várias regiões: (1) o **túbulo contorcido** ou **contornado proximal**, (2) a **alça de Henle** e (3) o **túbulo contorcido** ou **contornado distal**, que desemboca no **túbulo coletor**.

Os túbulos coletores têm três distribuições topográficas distintas: um **túbulo coletor cortical** (encontrado no centro do raio medular, no córtex), um **túbulo coletor medular externo** (presente na medula externa) e um segmento **medular interno** (localizado na medula interna).

Dependendo da distribuição dos corpúsculos renais, os néfrons podem ser **corticais** ou **justamedulares**. Os túbulos renais derivados dos **néfrons corticais** têm uma alça de Henle **curta** que penetra apenas até a medula externa. Os túbulos renais dos **néfrons justamedulares** têm uma alça de Henle **longa** que se projeta para o interior da medula interna (Fig. 14-5).

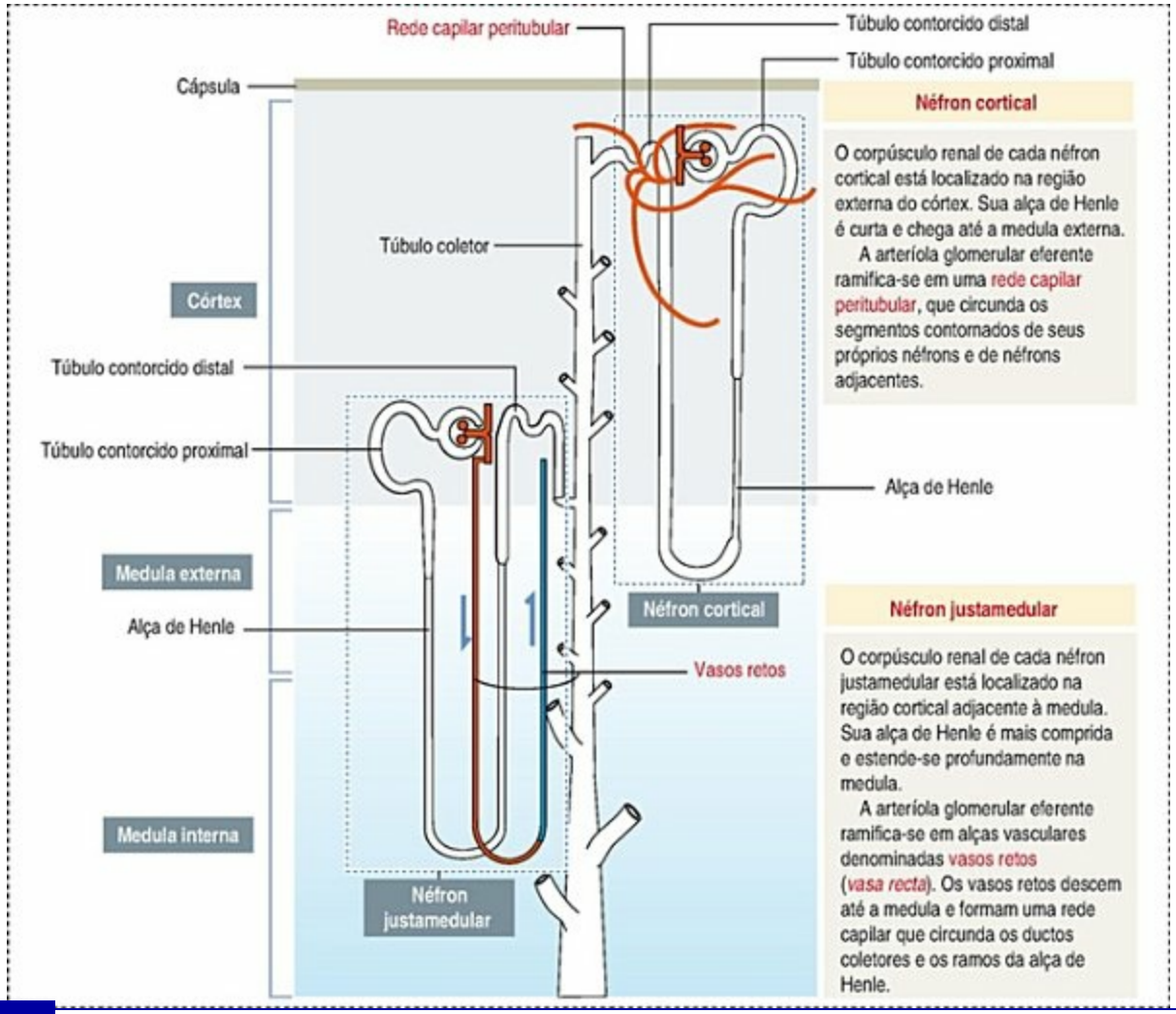


Figura 14-5 Néfrons corticais e justamedulares

Corpúsculo renal

O **corpúsculo renal**, ou **de Malpighi** (Fig. 14-6), é formado pela **cápsula de Bowman** que cobre um tufo capilar, o **glomérulo.**

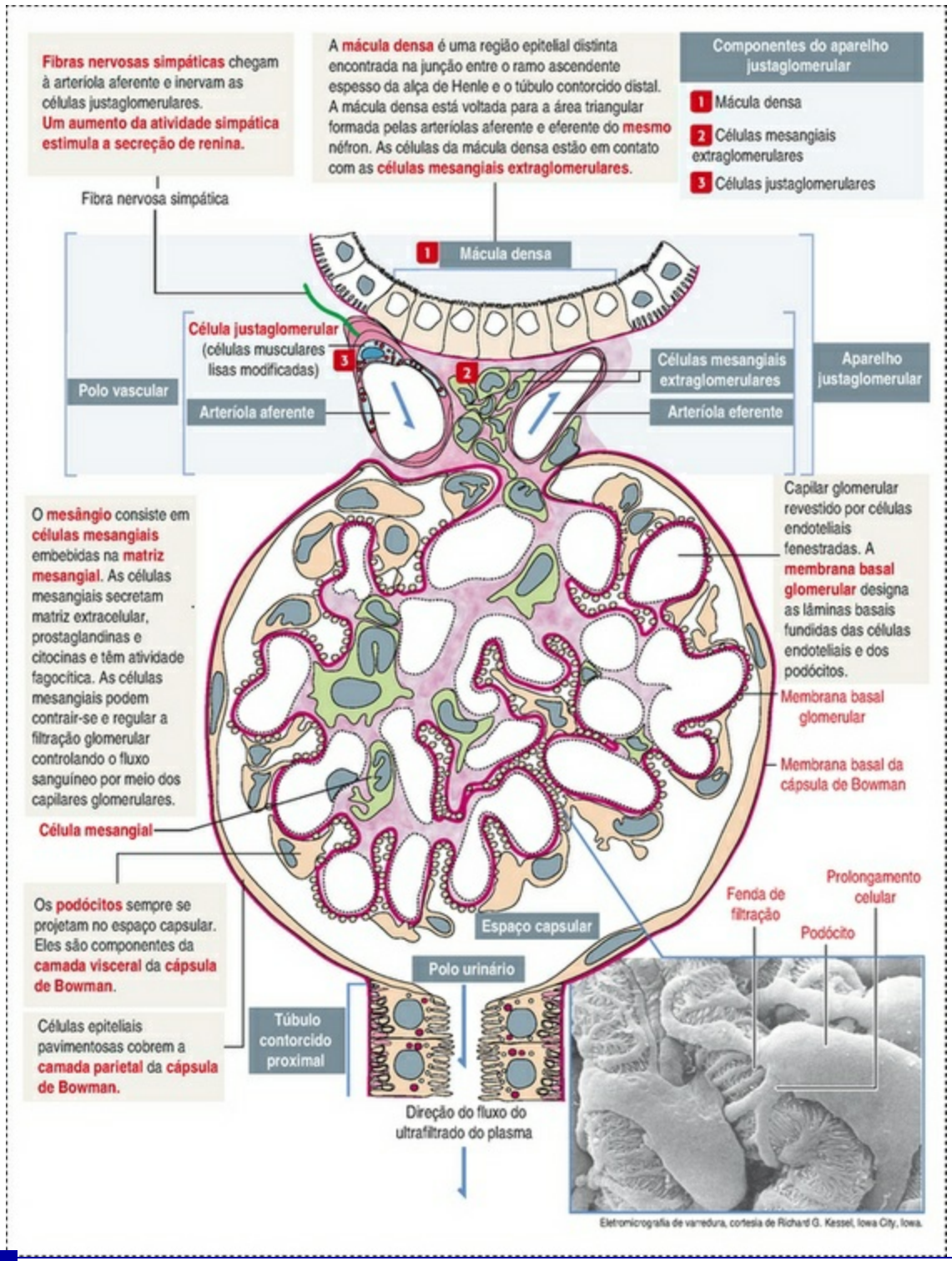


Figura 14-6 Corpúsculo renal

A **cápsula de Bowman** tem duas camadas: (1) a **camada visceral**, fixada aos capilares glomerulares, e (2) a **camada parietal**, associada ao estroma de tecido conjuntivo.

A camada visceral é revestida por células epiteliais denominadas **podócitos**, reforçada por uma lâmina basal. A camada parietal é coberta por uma lâmina basal sustentada por um **epitélio simples pavimentoso** e é contínua ao **epitélio simples cúbico** do túbulo contorcido proximal.

Existe um **espaço capsular** (**espaço de Bowman ou espaço urinário**), contendo o **ultrafiltrado do plasma** (urina primária), entre as camadas, visceral e parietal, da

cápsula de Bowman. O ultrafiltrado do plasma contém traços de proteína. O espaço capsular é contínuo com o lúmen do túbulo contorcido proximal no **polo urinário**, a passagem através da qual o ultrafiltrado do plasma flui para o túbulo contorcido proximal. O polo oposto, local de entrada e saída das arteríolas glomerulares, aferente e eferente, é denominado **polo vascular**.

O **glomérulo** é constituído por dois componentes (Fig. 14-7):

1. Os **capilares** glomerulares, revestidos por **células endoteliais fenestradas**.
2. O **mesângio**, formado por **células mesangiais** embebidas na **matriz mesangial**.

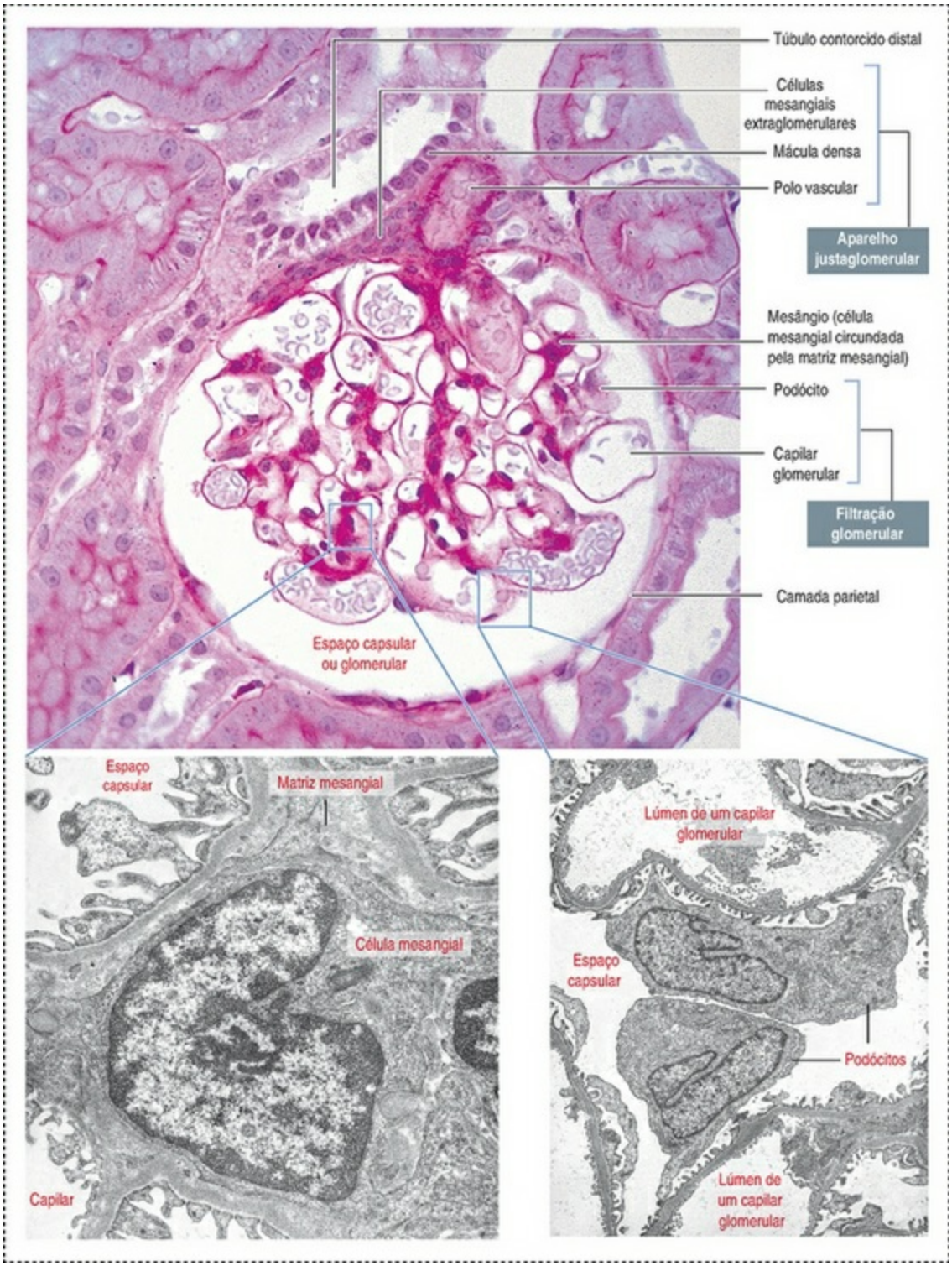


Figura 14-7 Componentes do corpúsculo renal visualizados à microscopia de lúmen e à microscopia eletrônica

Corpúsculo renal: barreira de filtração glomerular

Os podócitos apresentam prolongamentos celulares longos e ramificados que circundam inteiramente a superfície dos capilares glomerulares. Tanto os podócitos quanto as células endoteliais fenestradas e suas correspondentes lâminas basais constituem a **barreira de filtração glomerular**.

As terminações dos prolongamentos celulares, os pedicelos, do mesmo podócito ou de podócitos adjacentes, interdigitam-se para cobrir a lâmina basal e estão separadas por lacunas, as **fendas de filtração**. Essas fendas são preenchidas com um material membranoso, o **diafragma da fenda de filtração** (Fig. 14-8). Os pedicelos ficam aderidos à lâmina basal pela **integrina** $\alpha_3\beta_1$.

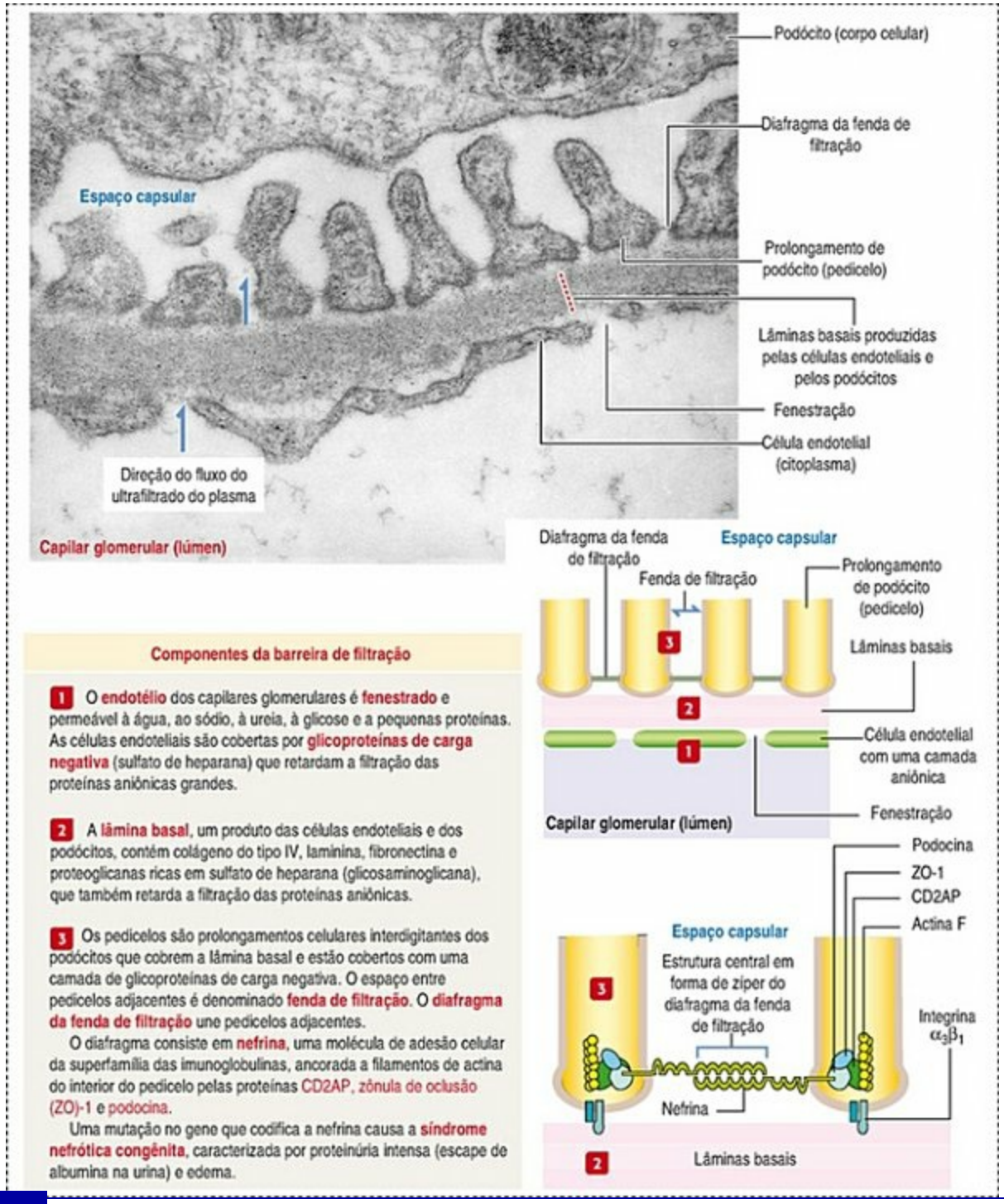


Figura 14-8 Barreira de filtração glomerular

O diafragma da fenda de filtração dos podócitos é constituído pela proteína **nefrina**, que interage com outras moléculas de nefrina de maneira homófila e com as proteínas transmembranares relacionadas à nefrina **Neph1** e **Neph2**. A **nefrina** está ancorada a filamentos de actina (dentro do pedicelo) pela **podocina**, uma proteína, e por proteínas associadas ao CD2 (**CD2AP**). A interação da nefrina no meio da fenda cria uma estrutura de filtração que retarda a passagem de moléculas que atravessam as fenestrações endoteliais e as lâminas basais.

Além dos componentes da barreira de filtração glomerular, os outros fatores limitantes que controlam a passagem de moléculas do ultrafiltrado do plasma são o tamanho e a carga elétrica. Moléculas com tamanho inferior a 3,5 nm e com carga

positiva ou neutra são filtradas mais prontamente. A filtração da albumina (3,6 nm e aniônica) é dificultada.

Significado clínico: defeitos da filtração glomerular

As **células endoteliais fenestradas** dos capilares glomerulares são cobertas por uma lâmina basal à qual os pedicelos dos podócitos aderem (Fig. 14-8). Os podócitos produzem o **fator de crescimento do endotélio glomerular** para estimular o desenvolvimento do endotélio e a manutenção de suas fenestrações.

O endotélio é permeável à água, à ureia, à glicose e a pequenas proteínas. A superfície das células endoteliais é revestida com glicoproteínas de carga negativa que bloqueiam a passagem de proteínas aniônicas grandes.

A **lâmina basal** da célula endotelial, intimamente associada à lâmina basal produzida pelos podócitos, contém **colágeno do tipo IV**, **fibronectina**, **laminina** e **sulfato de heparana** como principais proteínas.

Cada monômero de colágeno do tipo IV consiste em três cadeias α que formam uma tripla hélice. Existem seis cadeias (α1 a α6) codificadas por seis genes (*COL4A1* a *COL4A6*). Dois domínios de cada monômero são importantes: (1) o **domínio** não colágeno (**NC1**) no terminal C e (2) o **domínio 7S** no terminal N. Os domínios NC1 e 7S, separados por um longo domínio colágeno, são unidos por ligações cruzadas e necessários para a formação da rede de colágeno do tipo IV. Uma rede corretamente elaborada é essencial para manter a integridade da lâmina basal glomerular e sua função de permeabilidade.

O colágeno tipo IV está diretamente envolvido na patogênese de três doenças: (1) a **síndrome de Goodpasture**, uma doença autoimune caracterizada por glomerulonefrite progressiva e hemorragia pulmonar e causada pela ligação de anticorpos anti-α3(IV) às lâminas basais glomerular e alveolar; (2) a **síndrome de Alport**, uma nefropatia hereditária progressiva, caracterizada por adelgaçamento, espessamento e divisão irregulares da lâmina basal glomerular. Essa síndrome é transmitida por um traço **recessivo ligado ao X**, predomina entre os **homens** e envolve mutações do gene *COL4A5*. Os pacientes com síndrome de Alport — frequentemente associada à perda de audição (função defeituosa da estria vascular coclear) e a sintomas oculares (defeito na cápsula do cristalino) — apresentam **hematúria** (sangue na urina) e **glomerulonefrite progressiva**, que leva à insuficiência renal. A membrana de filtração glomerular anormal permite a passagem de hemácias e proteínas; e (3) a **hematúria familiar benigna**, causada por uma mutação hereditária dominante do gene *COL4A4*, a qual não leva à insuficiência renal.

Significado clínico: síndrome nefrótica congênita

A **síndrome nefrótica congênita** é causada por uma mutação no gene ***nefrina*** que leva a ausência ou mau funcionamento do diafragma das fendas de filtração dos podócitos. Cerca de 70 mutações diferentes já foram descritas. As crianças acometidas apresentam proteinúria maciça ainda dentro do útero, e a síndrome nefrótica desenvolve-se logo após o nascimento. Os bebês manifestam distensão abdominal, hipoalbuminemia, hiperlipidemia e edema. A síndrome nefrótica congênita, particularmente comum na Finlândia, é fatal.

Mesângio

O mesângio, uma estrutura **glomerular** interposta entre os capilares glomerulares, é formado por dois componentes: (1) as **células mesangiais** e (2) a **matriz mesangial**. Além disso, as células mesangiais agregam-se do lado de fora do glomérulo (**células mesangiais extraglomerulares**; Figs. 14-7 e 14-15) em um espaço delimitado pela mácula densa e pelas arteríolas glomerulares, aferente e eferente. As células mesangiais intraglomerulares podem ser contínuas às **células mesangiais extraglomerulares**.

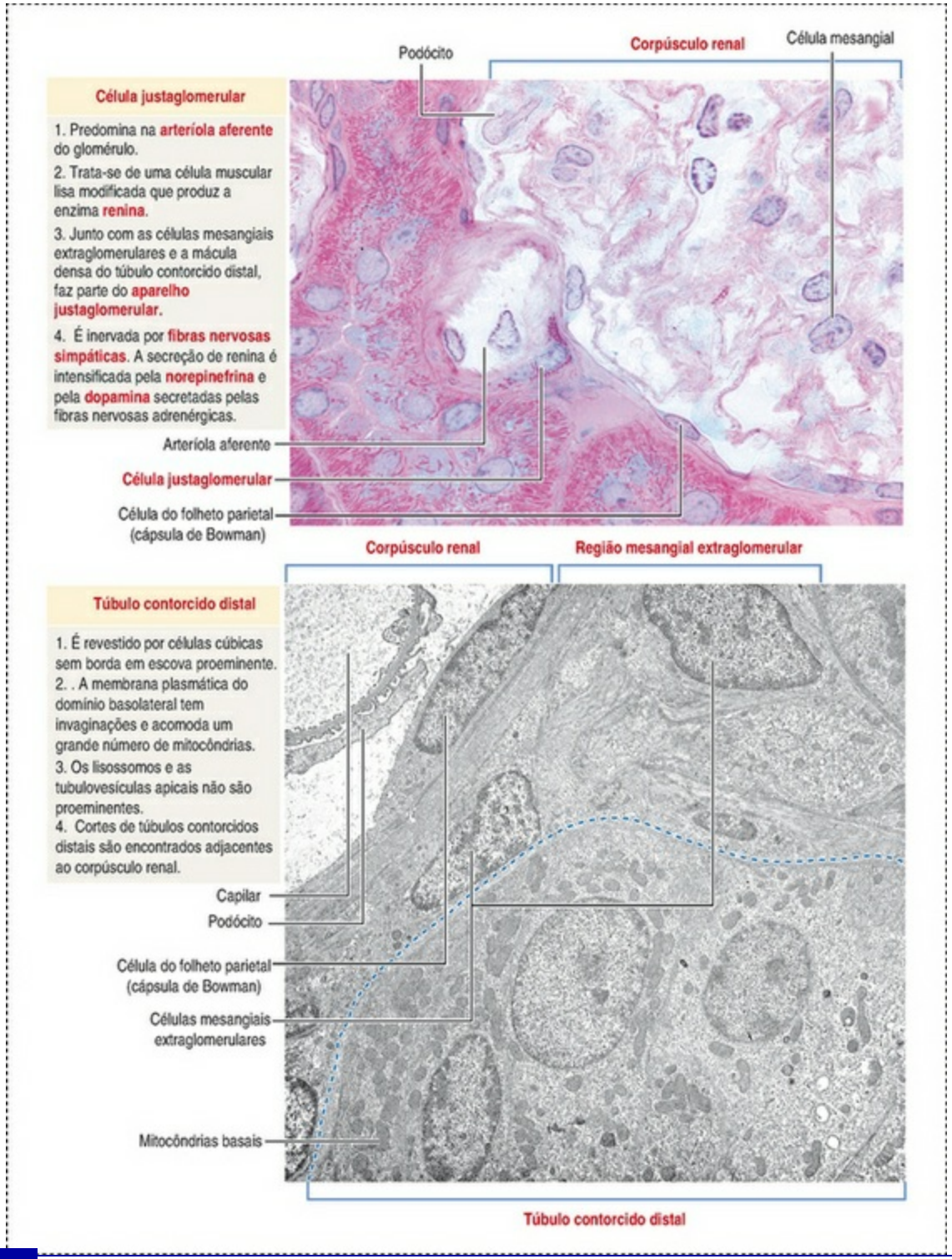


Figura 14-15 Células justaglomerulares e células mesangiais extraglomerulares

As células mesangiais são **pericitos** especializados com características de células musculares lisas e de macrófagos.

As células mesangiais são (1) **contráteis**, (2) **fagocíticas** e (3) capazes de **proliferação**. Elas sintetizam **tanto matrizes como colágenos** e secretam **substâncias biologicamente ativas** (prostaglandinas e endotelinas). As endotelinas induzem a constrição das arteríolas glomerulares aferentes e eferentes.

As células mesangiais participam indiretamente do processo de filtração glomerular ao:

1. **Proporcionar suporte mecânico aos capilares glomerulares.**
2. **Controlar a renovação do material da lâmina basal glomerular** por meio de sua atividade fagocítica.
3. **Regular o fluxo de sangue** por meio de sua atividade contrátil.
4. **Secretar prostaglandinas e endotelinas.**
5. **Responder à angiotensina II.**

A membrana de filtração glomerular não circunda inteiramente os capilares (Fig. 14-9). Imunoglobulinas e moléculas do complemento, incapazes de atravessar a barreira de filtração, podem entrar na matriz mesangial. O acúmulo de complexos de imunoglobulinas na matriz induz a produção de citocinas pelas células mesangiais, o que desencadeia uma resposta imunológica e acaba por levar à oclusão dos glomérulos.

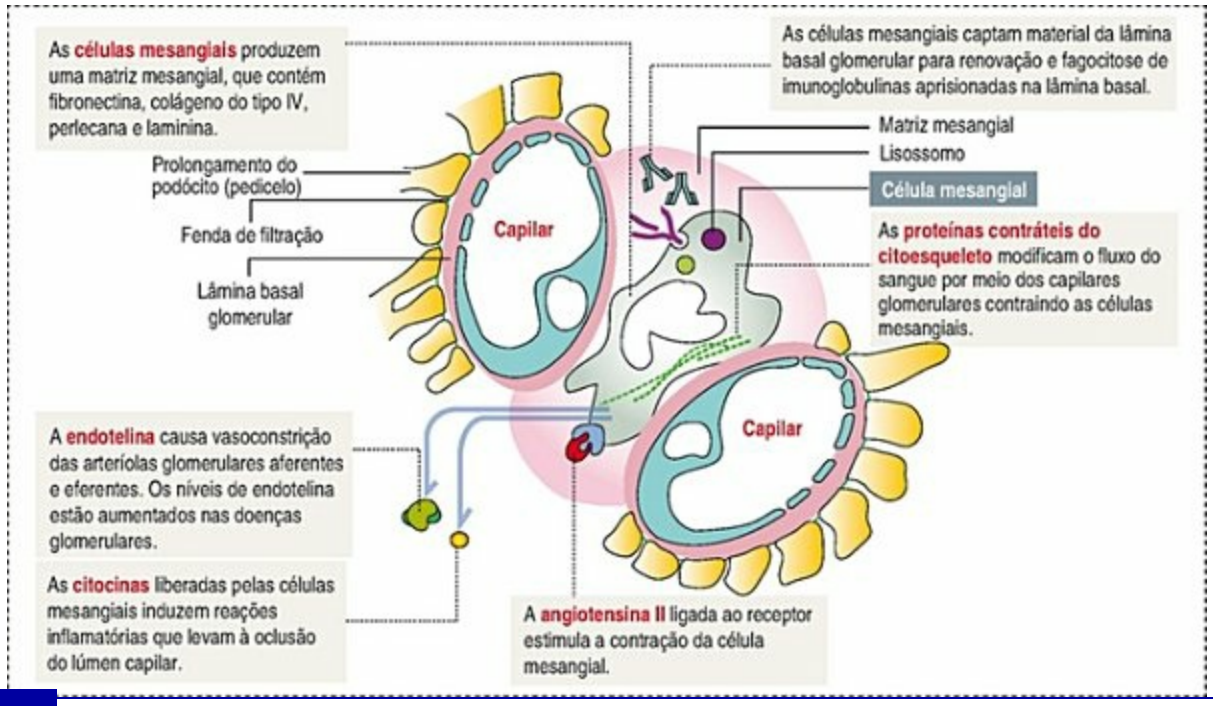


Figura 14-9 Funções e organização do mesângio

Significado clínico: doenças glomerulares mediadas pelo sistema imunológico

O dano ao glomérulo pode ser iniciado por mecanismos imunológicos. **Anticorpos contra componentes glomerulares** (células e lâmina basal) e **complexos complemento-anticorpo que circulam no sangue** de pacientes com doenças autoimunes sistêmicas podem causar lesão glomerular, como a **glomerulonefrite membranoproliferativa** (Fig. 14-10), a **glomerulonefrite membranosa** e a **nefropatia por imunoglobulina A** (doença de Berger).

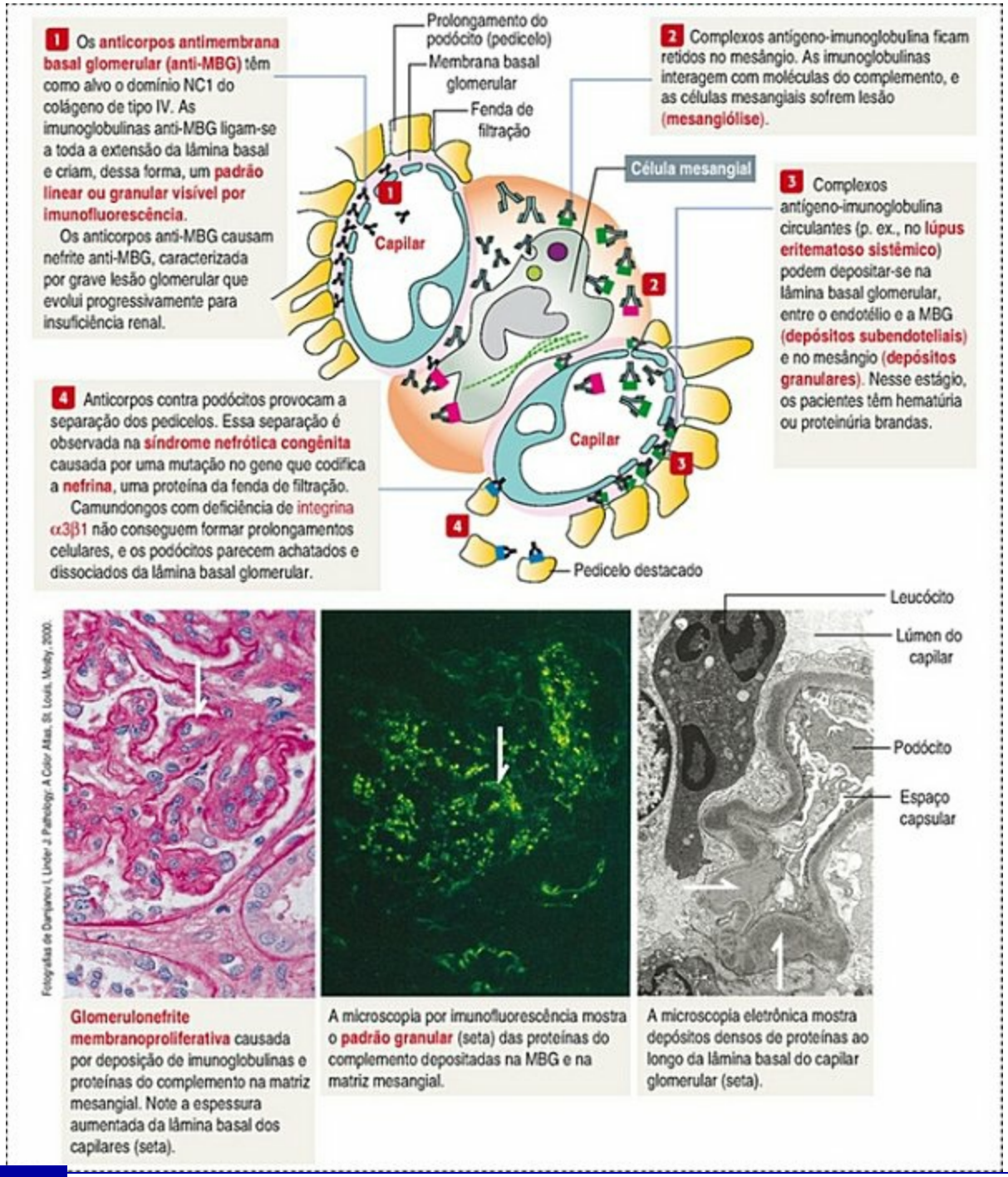


Figura 14-10 Patologia do mesângio

Complexos antígeno-anticorpo não são imunologicamente direcionados aos componentes glomerulares. Eles ficam retidos no glomérulo por causa das propriedades de filtração da barreira de filtração glomerular. Um fator complicador é que os complexos antígeno-anticorpo retidos servem de sítios de ligação para proteínas do complemento, que também contribuem para a lesão glomerular (Cap. 10, Sistema Linfático-Imunológico, para uma revisão da cascata do complemento).

Como vimos, autoanticorpos podem ter como alvo domínios do colágeno de tipo IV, um componente da barreira de filtração glomerular. A ligação de anticorpos a domínios específicos do colágeno de tipo IV gera um **padrão linear difuso** detectado por microscopia de imunofluorescência. Além disso, a deposição de complexos antígeno-

anticorpo gera um **padrão granular**. O lúpus eritematoso sistêmico e infecções bacterianas (por estreptococos) e virais (pelo vírus da hepatite B) geram complexos antígeno-anticorpo que circulam no sangue.

Os complexos imunológicos podem depositar-se entre as células endoteliais dos capilares glomerulares e a lâmina basal (**depósitos subendoteliais**, Fig. 14-10), no mesângio e, com menor frequência, entre a lâmina basal e os pedicelos dos podócitos (**depósitos subepiteliais**).

Os complexos imunológicos produzidos após uma infecção bacteriana podem causar a proliferação de células glomerulares (células endoteliais e mesangiais) e atrair neutrófilos e monócitos. Essa condição, conhecida como **glomerulonefrite proliferativa aguda**, é observada em crianças e geralmente é reversível com tratamento. Essa doença é mais grave em adultos e pode evoluir para uma **glomerulonefrite rapidamente progressiva** (**em crescente**) (Fig. 14-11).

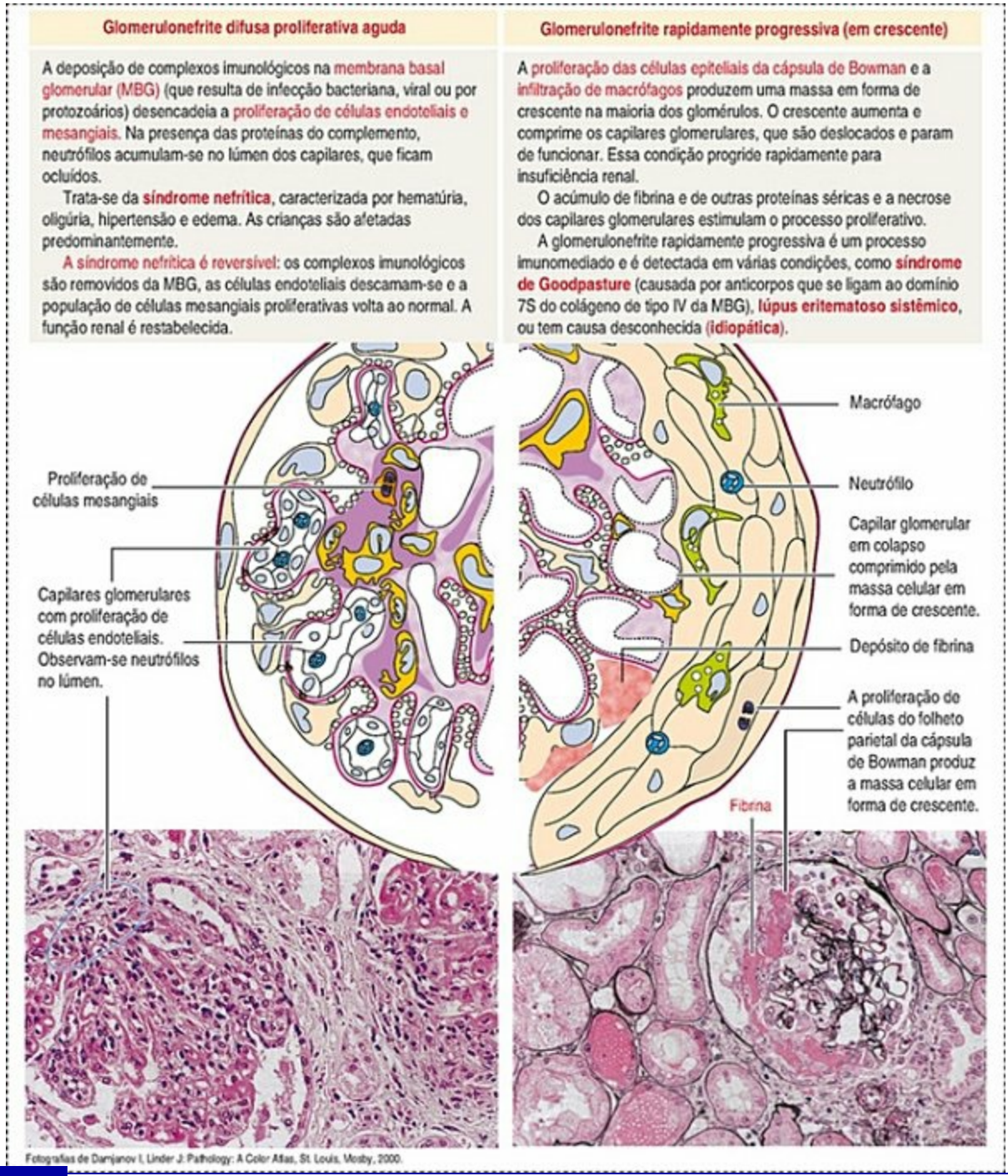


Figura 14-11 Patologia do corpúsculo renal: glomerulonefrite

Um aspecto típico da glomerulonefrite em crescente é a presença de fibrina e de fragmentos de células glomerulares, que causam lesão glomerular grave. Ocorrem proliferação de células parietais da cápsula de Bowman e migração de neutrófilos e linfócitos para o espaço de Bowman. Tanto os crescentes de células quanto os depósitos de fibrina comprimem os capilares glomerulares.

Aparelho justaglomerular

O aparelho justaglomerular é uma pequena estrutura endócrina constituída pelos seguintes componentes:

1. A **mácula densa** (Fig. 14-7), uma região distinta localizada na porção inicial do túbulo contornado distal.
2. As **células mesangiais extraglomerulares** (Fig. 14-7).
3. As **células produtoras de renina** (**células justaglomerulares**) da arteríola glomerular aferente (Fig. 14-6) e, em menor extensão, da arteríola glomerular eferente.

A mácula densa é sensível a mudanças na concentração de NaCl e afeta a liberação de renina pelas células justaglomerulares. A renina é secretada quando a concentração de NaCl ou a pressão arterial caem. As células mesangiais extraglomerulares (também denominadas **células *lacis***) estão conectadas umas às outras e às células justaglomerulares por junções comunicantes.

O aparelho justaglomerular é um dos componentes do **mecanismo de retroalimentação tubuloglomerular** envolvido na autorregulação do **fluxo sanguíneo renal** e da **filtração glomerular**.

O outro componente corresponde às **fibras nervosas simpáticas** (adrenérgicas) que inervam as células justaglomerulares. A secreção de renina é incrementada pela **norepinefrina** e pela **dopamina** secretadas pelas fibras nervosas adrenérgicas. A norepinefrina liga-se a receptores α_1-adrenérgicos da arteríola glomerular aferente, causando vasoconstrição. Não há inervação parassimpática.

Voltaremos ao mecanismo de retroalimentação tubuloglomerular quando discutirmos o mecanismo regulador renina-angiotensina-aldosterona (Fig. 14-18).

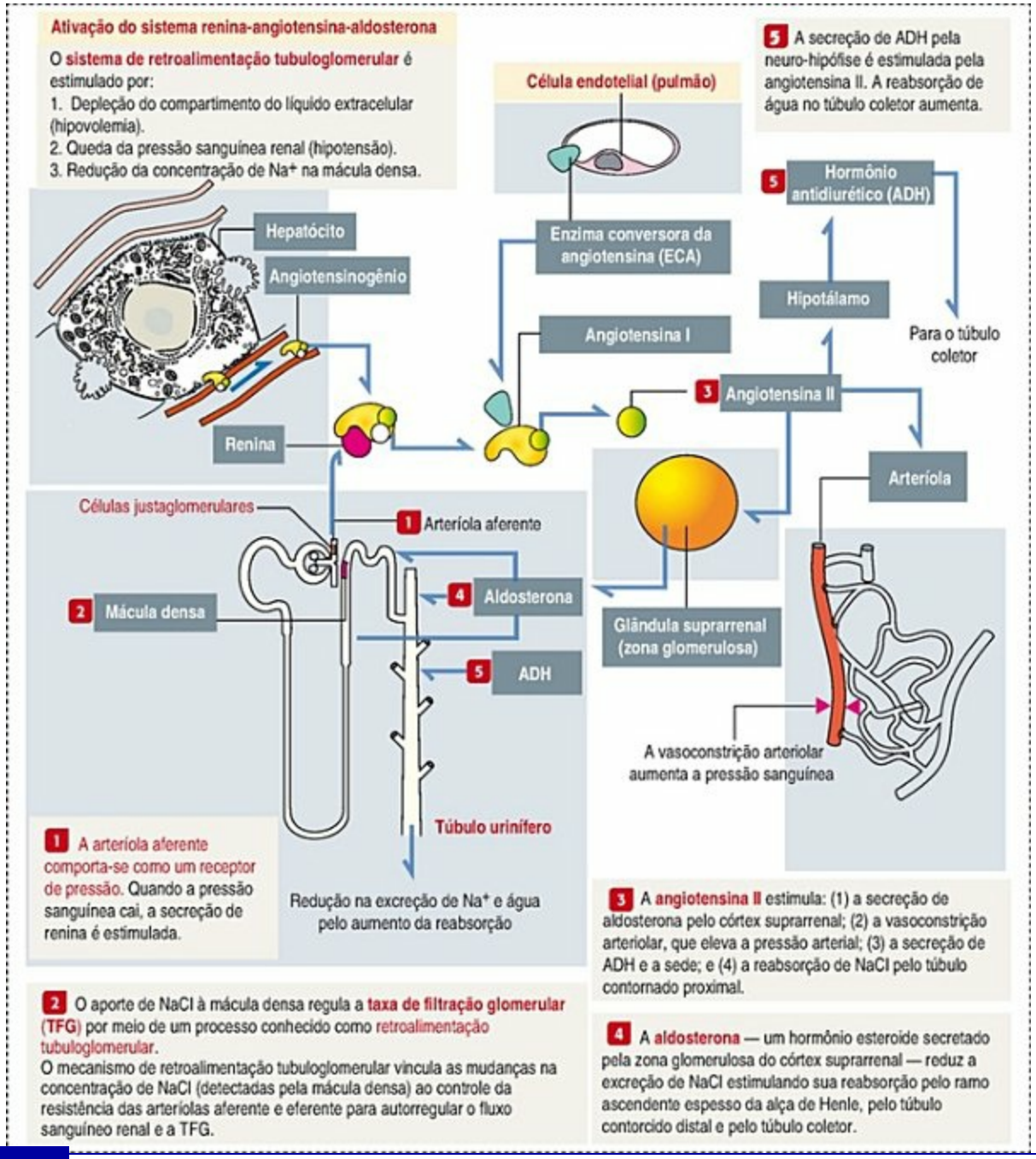


Figura 14-18 Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Túbulo contorcido proximal: o componente da reabsorção

O ultrafiltrado do plasma que está no espaço capsular é transportado por meio de mecanismos **ativos** e **passivos** até o túbulo contorcido proximal (TCP), no qual cerca de 70% da água filtrada, a glicose, o Na^+, o Cl^- e o K^+ e outros solutos são reabsorvidos.

As **células epiteliais cúbicas**, que permanecem unidas por **junções oclusivas** apicais, revestem o TCP e têm características estruturais próprias para a reabsorção. Elas exibem as seguintes características (Fig. 14-12):

1. Um domínio apical com uma **borda em escova** bem desenvolvida, composta por **microvilos**.

2. Um domínio basolateral com **invaginações** e **interdigitações** extensas da membrana plasmática.
3. Mitocôndrias longas localizadas entre as pregas da membrana plasmática fornecem trifosfato de adenosina (ATP) para o transporte ativo de íons mediado por uma **bomba ativada por Na^+ e K^+ e dependente de Mg^{2+}**.
4. Sistema **tubulovesicular** e **lisossomos** apicais proporcionam um mecanismo para a endocitose de proteínas pequenas e sua quebra em aminoácidos. O movimento da **ureia** e da **glicose** através da membrana plasmática é mediado por uma **proteína transportadora**. O material reabsorvido entra na rede capilar peritubular.

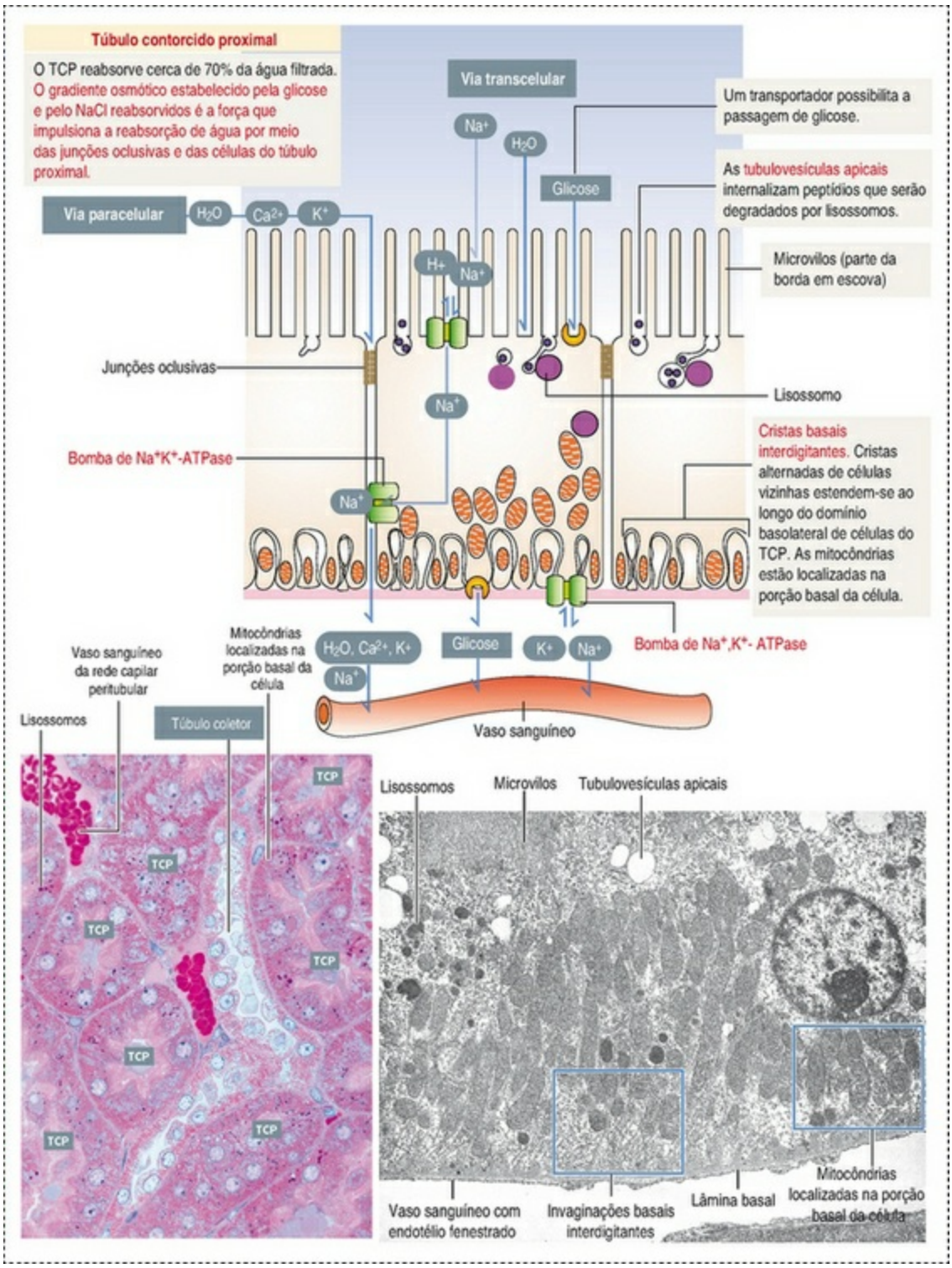


Figura 14-12 Túbulo contorcido proximal (TCP)

A força que impulsiona a reabsorção da água é um gradiente osmótico **transcelular** estabelecido pela reabsorção de solutos, como o NaCl e a glicose. Como o TCP é altamente permeável à água, esta passa por osmose através das junções oclusivas (**via paracelular**) para o espaço intercelular lateral. Um aumento da pressão hidrostática no compartimento intercelular força os líquidos e os solutos a se moverem para dentro da rede capilar.

A **síndrome de Fanconi** é uma doença renal hereditária (primária) ou adquirida (secundária) na qual os TCPs não conseguem reabsorver os aminoácidos e a glicose. Consequentemente, essas substâncias são excretadas na urina. Essa condição, causada por um defeito no metabolismo energético das células, resulta da queda dos níveis de ATP atribuída à atividade deficiente da bomba de ATPase ativada por Na^+ e K^+ e dependente de Mg^{2+}. A **cistinose**, que resulta do acúmulo de cistina nas células dos túbulos renais, é a causa mais comum de síndrome de Fanconi em crianças.

Alça de Henle

A alça de Henle reabsorve cerca de 15% da água filtrada e 25% do NaCl, K^+, Ca^{2+} e HCO_3^- filtrados.

A alça de Henle é composta de um **ramo descendente** e de um **ramo ascendente**. Cada ramo é formado por um **segmento espesso** e um **segmento delgado** (Fig. 14-13).

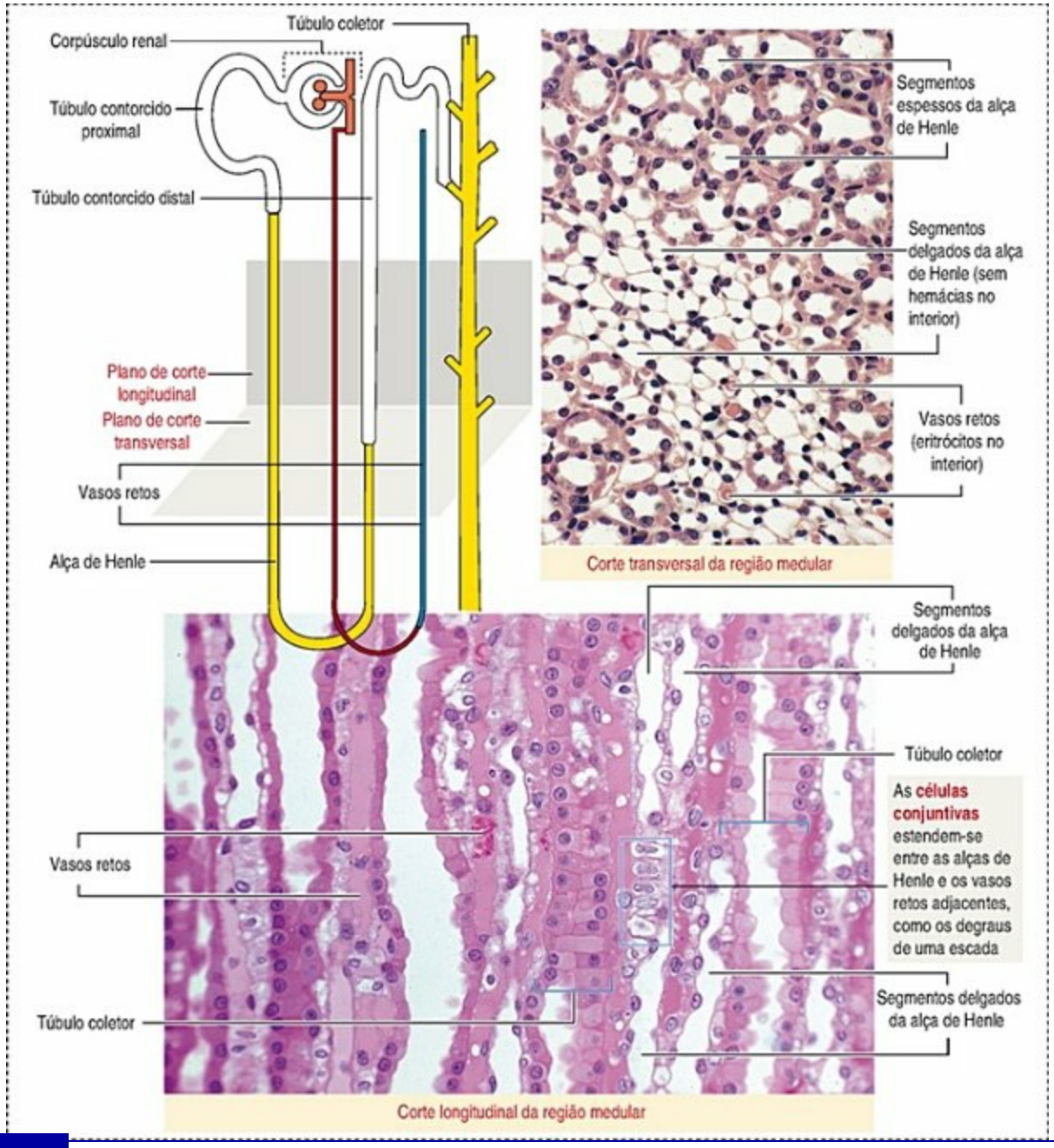


Figura 14-13 Alça de Henle

O segmento descendente espesso é uma continuação do TCP. O segmento ascendente espesso é contínuo ao túbulo contorcido distal (TCD).

O comprimento dos segmentos delgados varia nos néfrons corticais e justamedulares. Como **o ramo ascendente é impermeável à água**, a reabsorção da água filtrada ocorre exclusivamente no ramo descendente, movida pelo gradiente osmótico entre o líquido tubular e o líquido tecidual no conjuntivo.

Como no TCP, a **bomba de Na^+, K^+-ATPase** do ramo ascendente é um elemento-chave na reabsorção de solutos. A inibição dessa bomba por **diuréticos**, como a **furosemida** (Lasix®), inibe a reabsorção de NaCl e aumenta a excreção urinária de NaCl e de água ao reduzir a osmolalidade do líquido tecidual no conjuntivo da medula.

Os segmentos espessos dos ramos são revestidos por um epitélio cúbico baixo em transição com o revestimento epitelial dos túbulos proximais. Os segmentos delgados são

revestidos por um epitélio simples pavimentoso.

Túbulo contorcido distal

O TCD e o ducto coletor reabsorvem aproximadamente 7% do NaCl filtrado. A **porção distal** do TCD e os **ductos coletores** são permeáveis à água na presença do **hormônio antidiurético** (ADH, ou vasopressina).

O NaCl entra na célula através do domínio apical e deixa a célula por ação da **bomba de Na^+, K^+-ATPase** (Fig. 14-14). A reabsorção do NaCl é reduzida por **diuréticos tiazídicos** que inibem o mecanismo de transporte do domínio apical (Fig. 14-20).

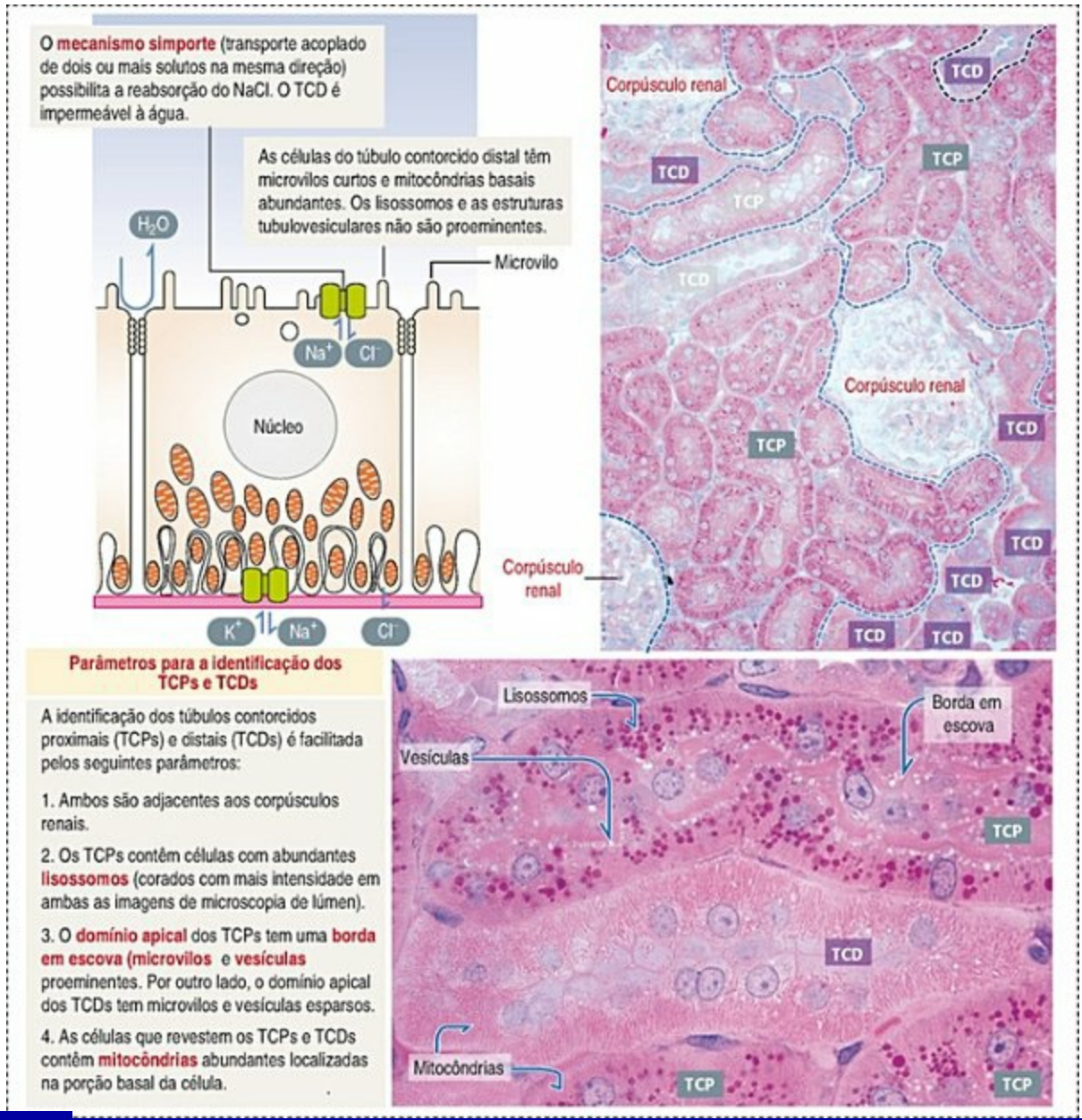


Figura 14-14 Túbulo contorcido distal (TCD)

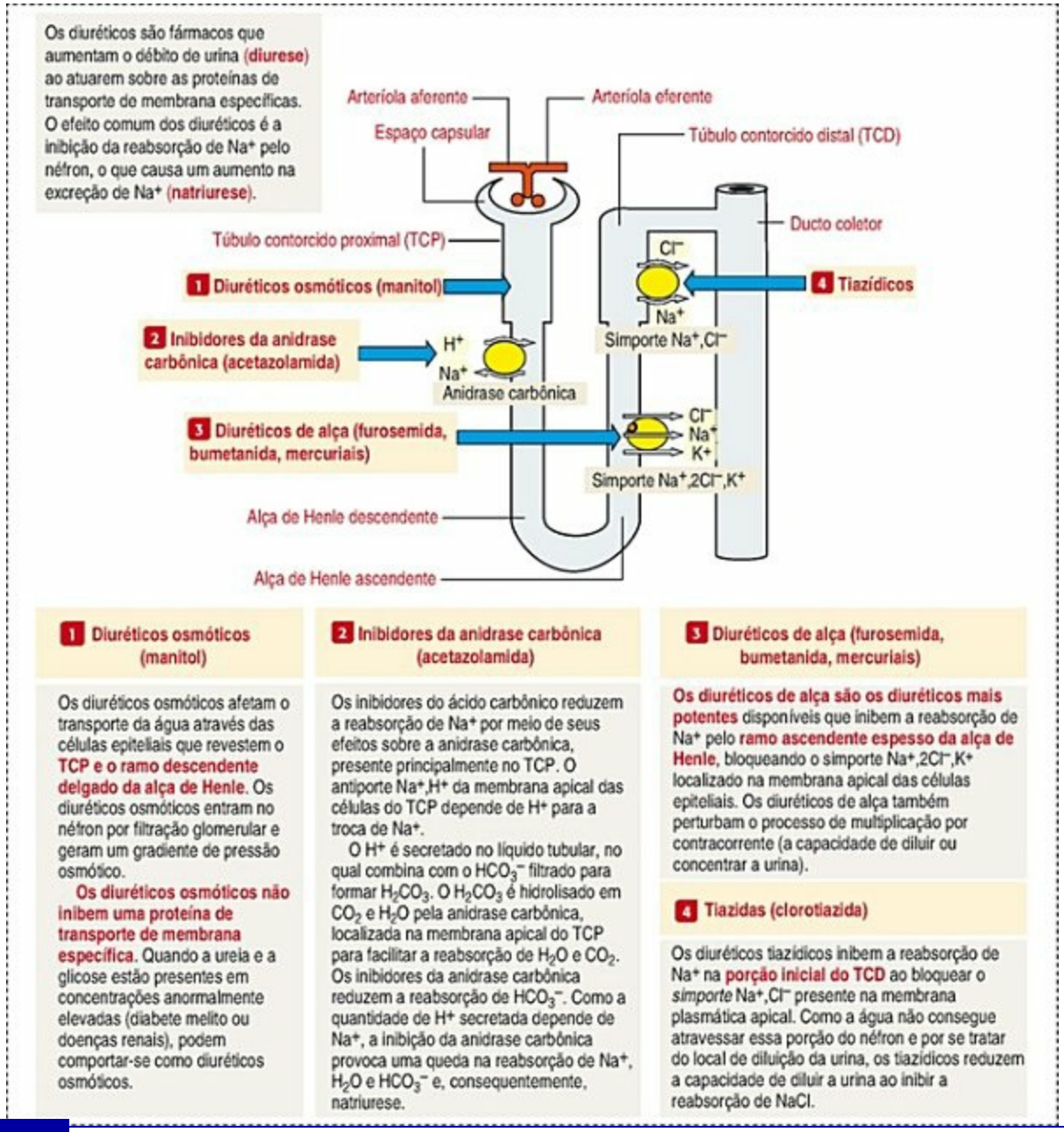


Figura 14-20 Diuréticos: mecanismo de ação

A diluição ativa do líquido tubular iniciada nos segmentos ascendentes da alça de Henle prossegue no TCD. Como o segmento ascendente da alça de Henle é o principal local em que a água e os solutos são separados, a excreção tanto da urina diluída quanto da concentrada requer que o funcionamento da alça esteja normal.

O revestimento de células epiteliais cuboides do TCD têm as seguintes características (Fig. 14-15; veja também a Fig. 14-14):

1. As **células cuboides são mais baixas** que as do TCP e **não apresentam uma borda em escova proeminente**.
2. Como no TCP, a membrana plasmática do domínio basolateral tem invaginações e abriga mitocôndrias.
3. Na **mácula densa**, as células exibem uma **polaridade invertida**: o núcleo ocupa uma posição apical, e o domínio basal, que contém o Aparelho de Golgi, está voltado para

as células justaglomerulares e para as células mesangiais extraglomerulares. A mácula densa, localizada na junção do segmento espesso ascendente com o TCD, detecta as mudanças na concentração de Na^+ do líquido tubular.

Túbulo (ou ducto) coletor

O túbulo coletor (também denominado ducto coletor) é revestido por um epitélio cuboide composto de dois tipos de células: as **células principais** e as **células intercaladas** (Fig. 14-16). As células principais têm um **cílio primário** apical e um domínio basolateral com invaginações moderadas e mitocôndrias. Elas reabsorvem Na^+ e água e secretam K^+ pela ação da bomba de Na^+,K^+- ATPase. As células intercaladas apresentam microvilos apicais e mitocôndrias abundantes e secretam H^+ ou HCO_3^-. Consequentemente, são importantes reguladores do equilíbrio acidobásico. Elas também reabsorvem K^+.

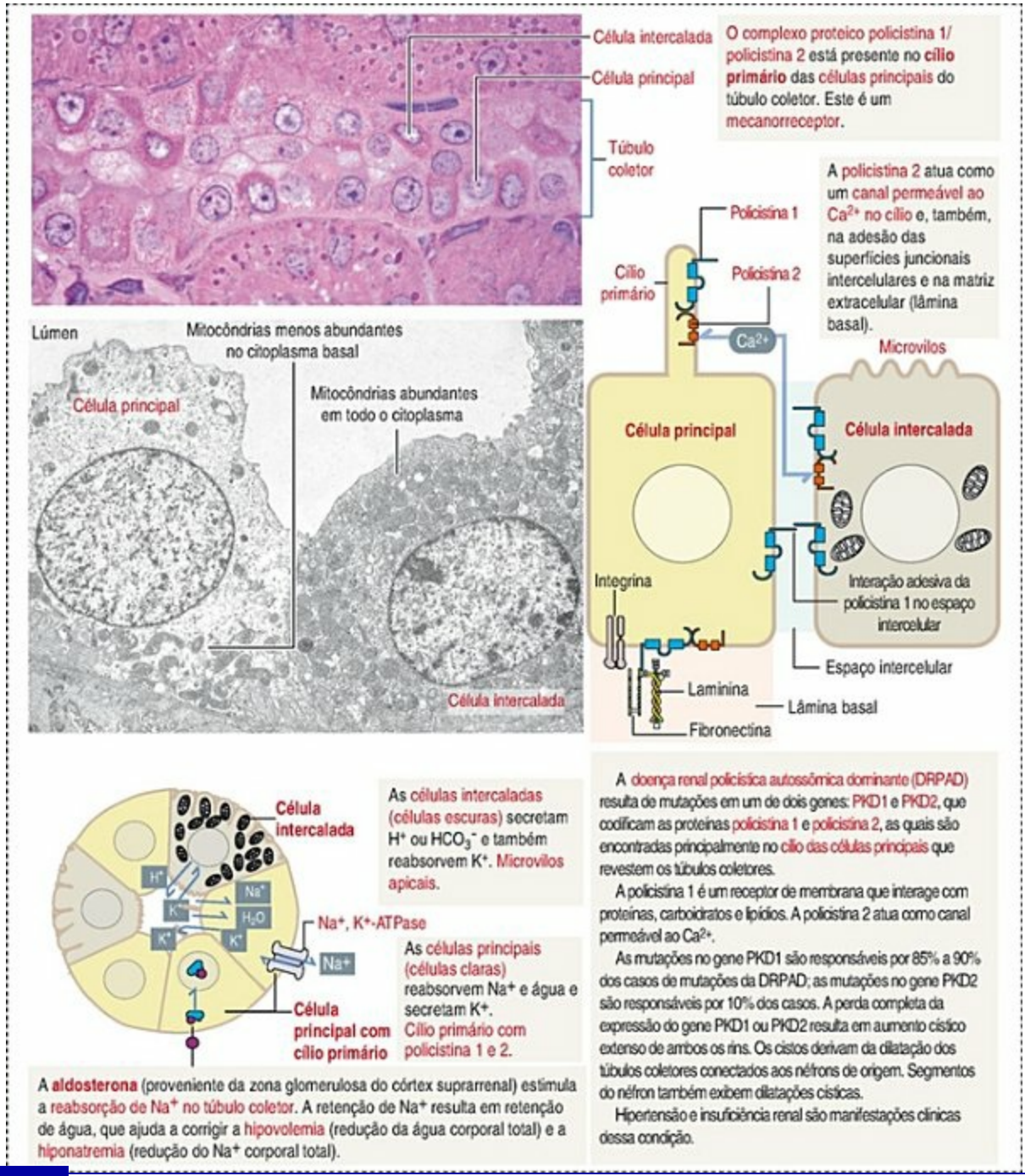


Figura 14-16 Túbulo/ducto coletor

O cílio primário das células principais é um **mecanorreceptor** que detecta o fluxo de líquidos e o conteúdo. A membrana plasmática do cílio contém proteínas associadas à membrana denominadas **policistina 1** e **policistina 2**. A policistina 1 é considerada uma proteína de adesão de célula com célula e de célula com matriz extracelular. A policistina 2 atua como um canal permeável ao Ca^{2+}.

Uma mutação no gene *PKD1*, que codifica a policistina 1, ou no gene *PKD2*, que codifica a policistina 2, resulta em **doença renal policística autossômica dominante** (**DRPAD**). A perda completa da expressão do gene *PKD1* ou *PKD2* resulta na formação de cistos renais grandes oriundos de ductos coletores dilatados. Os pacientes apresentam hipertensão arterial e insuficiência renal progressiva após a terceira década de vida. A diálise renal e o transplante renal podem prolongar o tempo de vida dos pacientes com

DRPAD.

Células intersticiais ou conjuntivas

Na Figura 14-13, observa-se a presença de pilhas verticais de células conjuntivas que se estendem das alças de Henle até os vasos retos adjacentes como os degraus de uma escada. Há duas populações de células conjuntivas: fibroblastos do córtex renal e fibroblastos da medula renal. Sua função é manter a arquitetura renal e a produção de **eritropoetina**. A eritropoetina sintética é usada no tratamento da anemia decorrente de insuficiência renal crônica ou quimioterapia para câncer. Discutimos no Capítulo 6, Sangue e Hematopoese, o mecanismo por meio do qual a eritropoetina estimula a produção de eritrócitos.

O citoplasma das células conjuntivas semelhantes aos fibroblastos da medula renal contém filamentos de actina. Foi sugerido que essas células secretam prostaglandinas e podem regular o fluxo de sangue papilar, contraindo-se em resposta à estimulação hormonal. Podem-se observar também gotículas de lipídios em seu citoplasma.

Células inflamatórias (macrófagos e leucócitos) e fibroblastos conjuntivos ativados participam da **nefrite intersticial** (doença tubulointersticial) causada por agentes nefrotóxicos (como metais pesados ou hipersensibilidade à penicilina) ou por um mecanismo imunológico (p. ex., lúpus eritematoso).

VIAS EXCRETORAS DE URINA

A urina liberada nas aberturas dos túbulos coletores da papila renal flui dos cálices e da pelve para os ureteres e entra na bexiga urinária. Ondas peristálticas, que se propagam a partir dos cálices e ao longo do ureter, empurram a urina para a bexiga.

As paredes do ureter e da bexiga urinária (Fig. 14-17) contêm pregas (rugas). À medida que a bexiga se enche de urina, as pregas achatam-se e o volume da bexiga aumenta com uma elevação mínima da pressão intravesical. Os cálices renais, a pelve renal, o ureter e a bexiga urinária são revestidos por um **epitélio de transição**, o **urotélio**, composto de células basais e superficiais. O epitélio e a lâmina própria subjacente são cercados por **camadas longitudinais e helicoidais combinadas de fibras musculares lisas**.

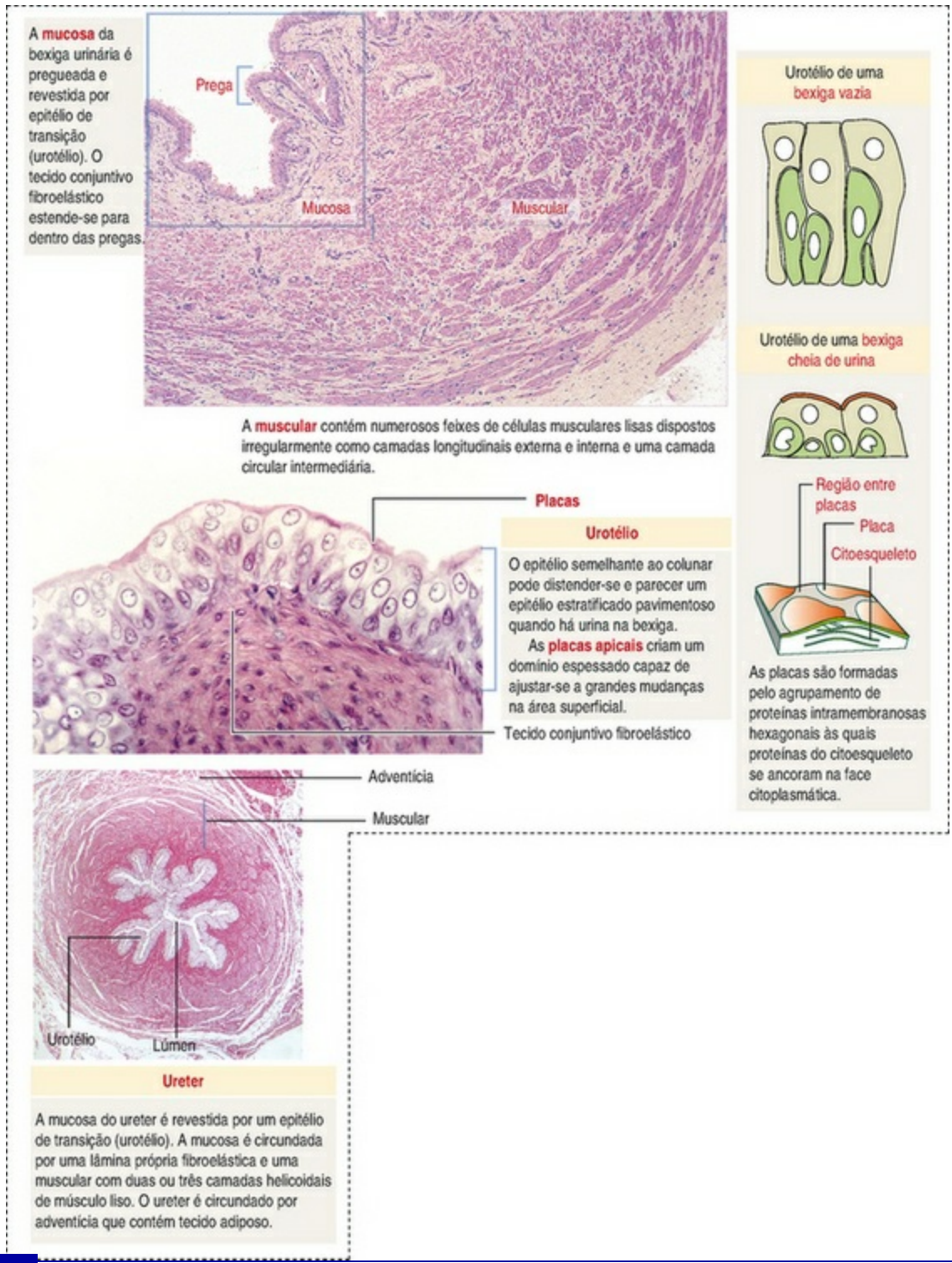


Figura 14-17 Bexiga urinária

Na bexiga, uma mistura de células musculares lisas dispostas de maneira aleatória forma o **músculo detrusor**. No colo da bexiga urinária, as fibras musculares formam um esfíncter funcional interno com três camadas (longitudinal interna, circular média e longitudinal externa).

A **micção**, o processo de esvaziamento da bexiga urinária, envolve o reflexo de micção, um reflexo espinhal autônomo, e a estimulação do músculo detrusor por fibras parassimpáticas para contraí-lo.

A **nefrolitíase** é uma condição em que os rins apresentam cálculos, compostos de sais de cálcio, ácido úrico ou acetato de magnésio-amônio, formados por cristalização

quando a urina está concentrada. Quando o ureter é bloqueado por um cálculo, a contração do músculo liso provoca dor intensa nos flancos (áreas laterais do abdome).

A **uretra masculina** tem 20 cm de comprimento e é composta por três segmentos. Ao deixar a bexiga urinária, a **uretra prostática** — revestida por epitélio de transição — atravessa a próstata, prossegue como um segmento curto denominado **uretra membranácea** e termina como **uretra esponjosa (peniana)**, que é envolvida pelo corpo esponjoso do pênis (Fig. 21-12 no Cap. 21, Transporte e Maturação dos Espermatozoides). Tanto a uretra membranácea como a uretra esponjosa são revestidas por epitélio pseudoestratificado colunar ou estratificado cilíndrico.

A **uretra feminina** tem 4 cm de comprimento e sua mucosa, que exibe micropregas longitudinais, é coberta por um epitélio estratificado pavimentoso que se transforma em epitélio estratificado pavimentoso moderadamente ceratinizado próximo ao óstio externo da uretra. A lâmina própria contém fibras elásticas e um plexo venoso. Na parede, há uma **camada interna de músculo liso** e uma **camada externa de músculo estriado** (contínuas ao esfíncter interno). Detalhes estruturais adicionais das uretras, masculina e feminina, podem ser encontrados no Capítulo 21, Transporte e Maturação dos Espermatozoides, e no Capítulo 22, Desenvolvimento Folicular e o Ciclo Menstrual, respectivamente.

REGULAÇÃO DA ABSORÇÃO DE ÁGUA E NaCl

Vários hormônios e fatores regulam a absorção da água e do NaCl (veja **Quadro 14-A** para uma revisão da terminologia relacionada à osmorregulação):

Quadro 14-A Revisão da terminologia

- **Osmolalidade** é a concentração dos solutos nos líquidos corporais. Alterações na osmolalidade dependem do ganho ou da perda de água ou do ganho ou da perda de **osmoles** (p. ex., glicose, ureia e sais). A osmolalidade do plasma mantém-se normalizada por excreção do excesso de água, recuperação da água perdida ou normalização dos níveis de solutos do corpo.
- **Molaridade** e **molalidade** referem-se à concentração de um soluto em uma solução. **A unidade da molaridade é o mol de soluto/L de solução. A unidade da molalidade é mol de soluto/kg de solvente**. A osmolalidade e a osmolaridade representam o número de mols de partículas do soluto em uma solução (p. ex., Na^+ e Cl^- separadamente) em vez de mols da substância na solução (p. ex., NaCl).
- **Osmose** é a difusão passiva de água (o solvente) através de uma membrana a partir de uma área de baixa concentração de soluto para uma área de alta concentração de soluto. O equilíbrio osmótico é atingido quando a quantidade de soluto é igual em ambos os lados da membrana e o influxo de água para. A osmose depende do número de partículas livres dissolvidas sem distinção entre espécies moleculares diferentes (p. ex., Na^+ e Cl^-).
- A **pressão osmótica** é um indicador da quantidade de água que um compartimento puxará para si por meio da

osmose. A osmolaridade e a osmolalidade dos compartimentos em ambos os lados de uma membrana determinam a pressão osmótica de um compartimento.

- **As bombas e os canais da membrana plasmática** garantem que os solutos não sejam distribuídos igualmente para ambos os lados da membrana, como ocorre com a água. Se os solutos fossem distribuídos igualmente, não haveria gradiente de concentração para acionar a osmose.
- **Osmoles efetivos**. Um soluto como a ureia não é um osmol efetivo porque a ureia não cria uma pressão osmótica. Solutos como Na^+, K^+ e Cl^- são osmoles efetivos. As bombas e os canais mantêm o Na^+ do lado de fora das células e o K^+ do lado de dentro das células como osmoles efetivos.
- **Aquaporinas**. A permeabilidade das células à água é facilitada por canais de água da membrana plasmática, denominados aquaporinas. Diferentes tecidos têm quantidades variáveis de aquaporinas, e algumas células podem ser mais ou menos permeáveis à água do que outras. O hormônio antidiurético determina a inserção de aquaporinas no ducto coletor, aumentando, assim, sua permeabilidade à água.

1. A **angiotensina II** estimula a reabsorção de NaCl e água no TCP. Uma queda no volume do líquido extracelular ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona e aumenta a concentração plasmática de angiotensina II.
2. A **aldosterona**, sintetizada pelas células da zona glomerulosa do córtex suprarrenal, estimula a reabsorção de NaCl no ramo ascendente da alça de Henle, no TCD e no túbulo coletor. Um aumento na concentração plasmática de angiotensina II e de K^+ estimula a secreção de aldosterona.
3. O **fator natriurético atrial** (um peptídio de 28 aminoácidos secretado pelos cardiócitos atriais; veja Fig. 12-3, no Cap. 12, Sistema Cardiovascular) e a **urodilatina** (um peptídio de 32 aminoácidos análogo do fator natriurético atrial) são codificados pelo mesmo gene e têm sequências de aminoácidos semelhantes. O fator natriurético atrial tem duas funções principais: (1) aumenta a excreção urinária de NaCl e água e (2) inibe a liberação de ADH pela neuro-hipófise.

 A urodilatina é secretada pelas células epiteliais do TCD e do túbulo coletor e inibe a reabsorção de NaCl e água pela porção medular do túbulo coletor. A urodilatina é um hormônio natriurético e diurético mais potente que o fator natriurético atrial.
4. O **hormônio antidiurético** (**ADH**), ou **vasopressina**, é o hormônio mais importante da regulação do equilíbrio hídrico. O ADH é um peptídio pequeno (nove aminoácidos de comprimento) sintetizado por células neuroendócrinas localizadas no interior dos **núcleos supraóptico** e **paraventricular** do **hipotálamo**.

Quando o volume do líquido extracelular diminui (hipovolemia), o ADH aumenta a permeabilidade do túbulo coletor à água, aumentando, assim, a reabsorção de água. Quando o ADH não está presente, o túbulo coletor torna-se impermeável à água. O ADH

tem pouco efeito sobre a excreção urinária do NaCl.

Diabetes *insipidus* ou diabete insipido é um distúrbio associado à baixa produção de ADH (diabete insípido central) ou incapacidade dos rins de responder ao ADH circulante (diabete insípido nefrogênico). Na ausência de ADH, a água não pode ser reabsorvida normalmente para corrigir a hiperosmolalidade e, como consequência, o paciente apresenta **hipernatremia** (níveis elevados de Na^+ no plasma), **poliúria** (volume excessivo de urina e frequência urinária) e **polidipsia** (sede e aumento da ingestão de água).

No **diabetes *mellitus* ou diabete melito**, a concentração de glicose no plasma mostra-se anormalmente elevada. A glicose sobrepuja a capacidade reabsortiva do TCP, e os níveis intratubulares de glicose aumentam. Atuando como um osmol efetivo, a glicose intratubular impede a reabsorção de água mesmo na presença de ADH. A **diurese osmótica** é responsável pela **glicosúria** (presença de glicose na urina), poliúria e polidipsia do paciente diabético. Não se observa glicosúria nos pacientes com diabete insípido.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Esse sistema é um componente importante do **sistema de retroalimentação tubuloglomerular**, essencial para a manutenção da pressão arterial sistêmica quando ocorre redução do volume vascular. A redução do volume vascular leva à diminuição da taxa de filtração glomerular e da quantidade de NaCl filtrado. A redução do NaCl filtrado é detectada pela mácula densa, que desencadeia a secreção de renina e a produção de angiotensina II, um potente vasoconstritor.

O **sistema de retroalimentação tubuloglomerular** é composto de:

1. Um **componente glomerular**: as **células justaglomerulares** predominam na parede da célula muscular da arteríola glomerular aferente, mas também estão presentes em menor número na arteríola glomerular eferente. As células justaglomerulares sintetizam, armazenam e liberam **renina**. A ativação de fibras nervosas simpáticas provoca uma secreção maior de renina.
2. Um **componente tubular**: a **mácula densa** modula a secreção de renina depois de detectar o teor de NaCl da urina proveniente do segmento ascendente espesso da alça de Henle. Quando o aporte de NaCl para a mácula densa diminui, a secreção de renina é intensificada. Por outro lado, quando o nível de NaCl aumenta, a secreção de renina diminui.

O **sistema renina-angiotensina-aldosterona** é formado pelos seguintes componentes (Fig. 14-18):

1. **Angiotensinogênio**, uma proteína circulante no plasma produzida pelo fígado.
2. As **células justaglomerulares**, a fonte da enzima proteolítica **renina**, que converte o **angiotensinogênio** em **angiotensina I**, um decapeptídio sem qualquer função fisiológica conhecida.
3. A **enzima conversora da angiotensina** (**ECA**), um produto das **células endoteliais** pulmonares e renais, converte a **angiotensina I** no octapeptídio **angiotensina II**.

A angiotensina II tem várias funções importantes:

1. Estimula a secreção de aldosterona pelo córtex suprarrenal.
2. Causa vasoconstrição, que, por sua vez, aumenta a pressão arterial.
3. Intensifica a reabsorção do NaCl pelo TCP do néfron.
4. Estimula a liberação de ADH.

A **aldosterona** atua primariamente nas **células principais do túbulo coletor** e secundariamente no ramo ascendente espesso da alça de Henle, aumentando a entrada de NaCl através da membrana apical. Como ocorre com todos os hormônios esteroides, a aldosterona entra na célula e liga-se a um receptor citosólico. O complexo aldosterona-receptor entra no núcleo e estimula a atividade do gene necessária para a reabsorção do NaCl.

MECANISMO MULTIPLICADOR E TROCADOR POR CONTRACORRENTE

Os rins regulam o equilíbrio hídrico e são o principal local de liberação de água pelo corpo. A água é também eliminada pela pele, pelo trato respiratório e pelo trato gastrointestinal (água fecal e diarreia).

A excreção de água pelos rins ocorre independentemente de outras substâncias, tais como Na^+, Cl^-, K^+, H^+ e ureia. Os rins excretam urina **concentrada** (hiperosmótica) ou **diluída** (hipo-osmótica).

O **ADH** regula o volume e a osmolalidade da urina sem modificar a excreção de outros solutos. A ação primária do ADH é aumentar a permeabilidade do túbulo coletor à água. Outra ação consiste em aumentar a permeabilidade dos ductos coletores da região medular à ureia.

A Figura 14-19 resume as etapas essenciais da formação e excreção da urina:

1. O líquido do túbulo contorcido proximal que entra na alça de Henle é **isosmótico** em relação ao plasma.
2. O **ramo descendente da alça de Henle** é **altamente permeável à água e, em menor grau, ao NaCl**. Como o líquido desce dentro de um conjuntivo hiperosmótico,

a água e o NaCl entram em equilíbrio com o conjuntivo e o líquido tubular torna-se **hiperosmótico**.

3. Quando o líquido chega à **curva da alça**, sua composição é **hiperosmótica**.
4. O **ramo ascendente da alça de Henle** é **impermeável à água**. A concentração de NaCl no lúmen tubular é maior do que no conjuntivo, por isso o NaCl é reabsorvido e entra na porção descendente (arterial) dos vasos retos. Portanto, o líquido que deixa esse segmento tubular é **hiposmótico**. Esse segmento do néfron é denominado **segmento de diluição**.
5. O túbulo contorcido distal e as porções corticais do túbulo coletor reabsorvem NaCl. Na **ausência** de ADH, a permeabilidade à água é baixa. Na **presença** de ADH, a água difunde-se do túbulo coletor para o interstício e entra no segmento ascendente (venoso) dos vasos retos. Tem início o processo de concentração da urina.
6. As **regiões medulares** do túbulo coletor reabsorvem ureia. Uma pequena quantidade de água é reabsorvida, e a urina fica concentrada.

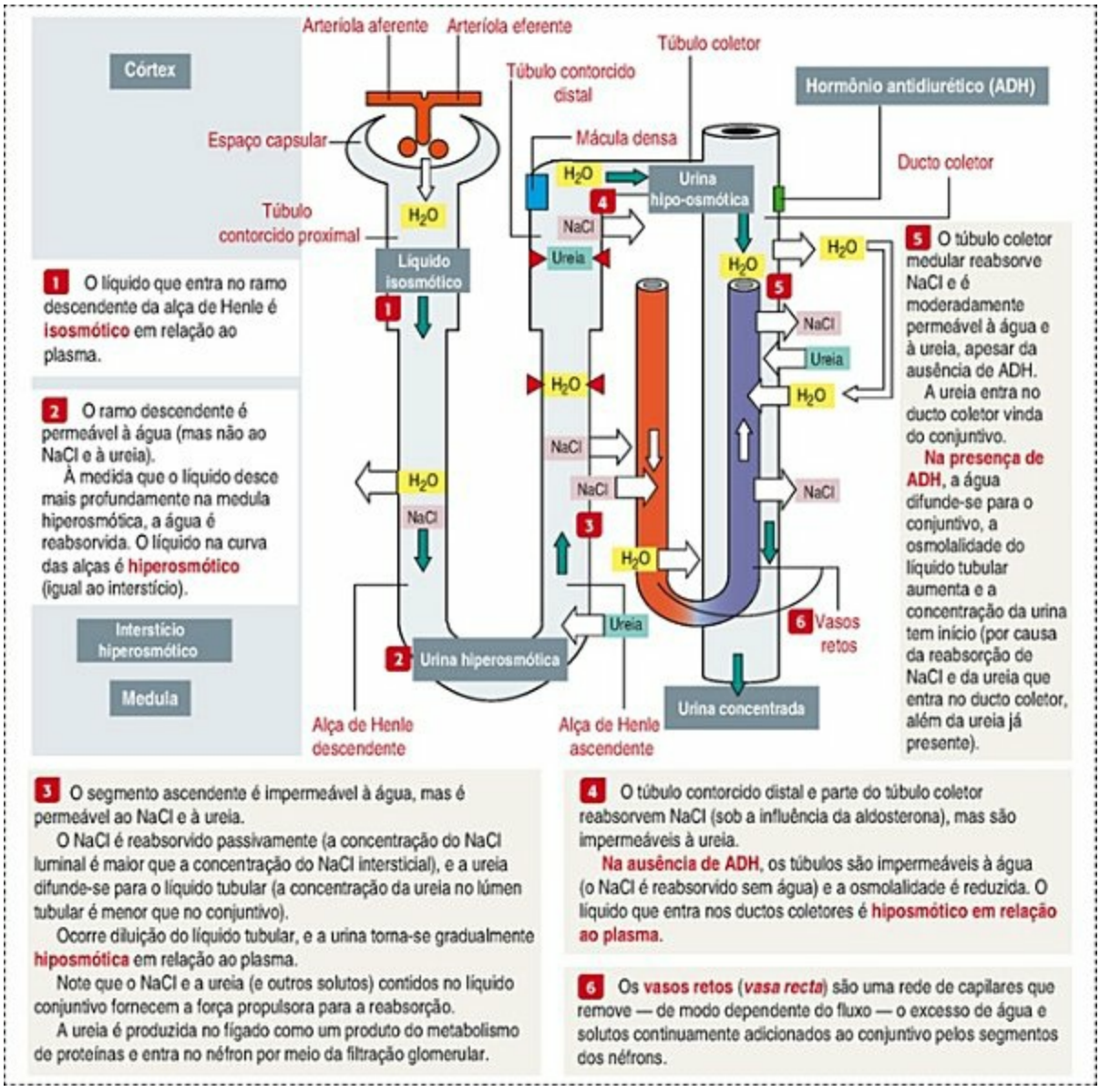


Figura 14-19 Mecanismo multiplicador e trocador por contracorrente

O mecanismo pelo qual a alça de Henle gera um gradiente no conjuntivo hipertônico é conhecido como **multiplicação por contracorrente**. Essa designação baseia-se no **fluxo de líquido em direções opostas** (**fluxo por contracorrente**) dentro dos dois ramos paralelos da alça de Henle.

Observe que:

1. O líquido flui **para dentro da medula** no ramo descendente e **para fora da medula** no ramo ascendente.
2. O fluxo por contracorrente dentro dos ramos descendente e ascendente da alça de Henle "multiplica" o gradiente osmótico entre o líquido tubular do ramo descendente e o do ramo ascendente.
3. Cria-se um **conjuntivo hiperosmótico** pela reabsorção de NaCl no **ramo ascendente** da alça de Henle. Trata-se de uma etapa importante para a excreção pelo túbulo urinífero de uma urina hiperosmótica em relação ao plasma.
4. A concentração de NaCl aumenta progressivamente conforme se aprofunda na medula. A maior concentração de NaCl se dá na altura da papila renal. Esse **gradiente medular** resulta do acúmulo de NaCl reabsorvido pelo processo de multiplicação por contracorrente.
5. Os **vasos retos** transportam nutrientes e oxigênio para os túbulos uriníferos. Também removem o excesso de água e solutos, que são acrescentados continuamente pelo processo de multiplicação por contracorrente. Um aumento do fluxo de sangue pelos vasos retos dissipa o gradiente medular.

Significado clínico: mecanismo de ação dos diuréticos

A principal função dos diuréticos é aumentar a excreção de Na^+, inibindo a reabsorção de Na^+ pelo néfron. O efeito dos diuréticos depende do volume do compartimento do líquido extracelular (LEC) e do volume circulante efetivo (VCE). Se o VCE diminui, a taxa de filtração glomerular (TFG) cai, a carga filtrada de Na^+ é reduzida e a reabsorção de Na^+ pelo TCP aumenta.

Com tais eventos em mente, fica claro que a ação dos diuréticos no TCD pode ser comprometida pela presença de concentrações menores de Na^+ quando o VCE é reduzido.

A Figura 14-20 traz um resumo do mecanismo de ação dos diuréticos osmóticos, dos inibidores da anidrase carbônica, dos diuréticos de alça e dos diuréticos tiazídicos.

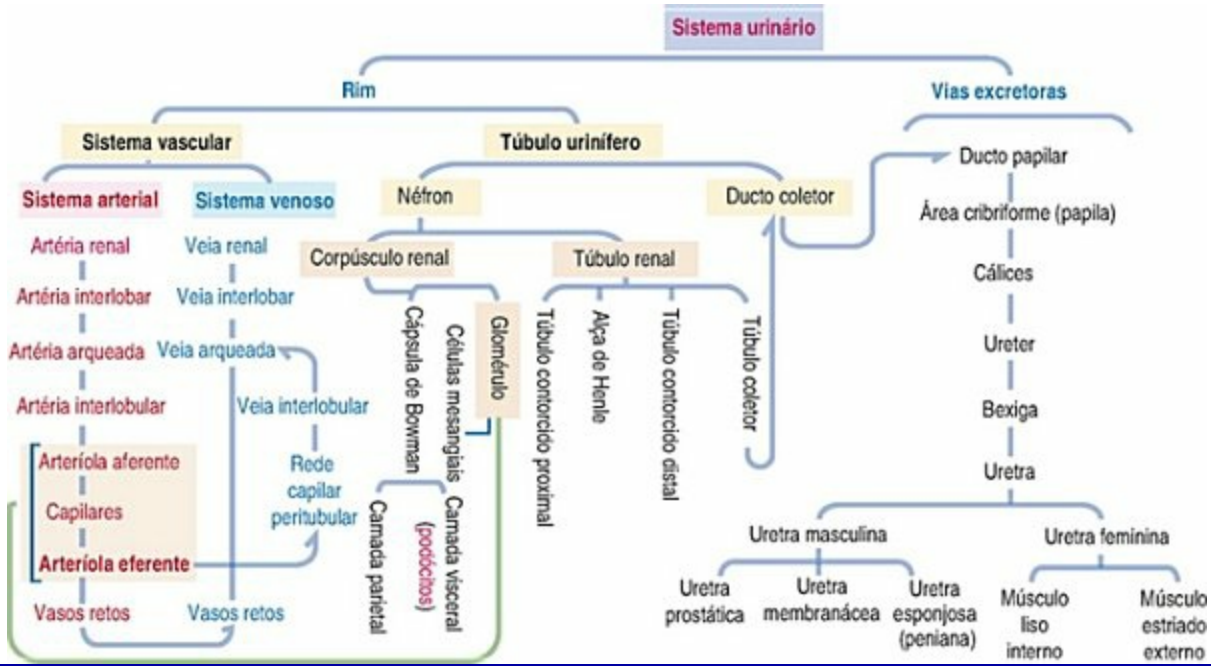
Os **diuréticos osmóticos** inibem a reabsorção de água e solutos no TCP e no

segmento descendente delgado da alça de Henle.

Os **inibidores da anidrase carbônica** inibem a reabsorção de Na^+, HCO_3^- e água no TCP.

Os **diuréticos de alça** inibem a reabsorção de NaCl no segmento ascendente espesso da alça de Henle. Cerca de 25% da carga filtrada de Na^+ pode ser excretada pela ação dos diuréticos de alça.

Os **diuréticos tiazídicos** inibem a reabsorção de NaCl no TCD.



Mapa conceitual | Sistema Urinário

Conceitos essenciais | Sistema Urinário

- Funções do sistema urinário: (1) **filtração do sangue e excreção de produtos residuais do metabolismo** (derivados das proteínas, ureia; derivados dos ácidos nucleicos, ácido úrico; derivados do tecido muscular, creatinina; derivados do metabolismo da hemoglobina, urobilina, que dá cor à urina); (2) **regulação do equilíbrio hídrico e eletrolítico**; (3) **regulação da pressão arterial** (mantendo o volume de sangue e produzindo **renina, um iniciador chave da cascata angiotensina-aldosterona**); (4) **regulação da eritropoese** (por meio da **eritropoetina**, produzida pelas células conjuntivas renais) **e produção de vitamina D ativa. As doenças renais crônicas estão associadas à anemia** por causa da queda na produção de eritropoetina.
- Cada rim é composto de córtex e medula. O **córtex** é subdividido em **córtex externo** e **córtex justamedular**. A **medula** subdivide-se em **medula externa** e **medula interna**. Um **lobo renal** é uma estrutura triangular constituída por uma **pirâmide medular** — formada pelas regiões medulares, externa e interna — coberta pelo córtex correspondente. A base do triângulo é revestida pela cápsula; a **papila renal** está no ápice do triângulo; os limites laterais são as **colunas renais de Bertin**. Um cálice menor coleta urina de cada papila coberta pela **área cribriforme**, o local de abertura dos ductos coletores na papila renal.

A organização do sistema vascular renal é crucial para entendermos a estrutura e a função renais. Depois de

entrar no rim, a **artéria renal divide-se em artérias interlobares** (que passam através das colunas renais, ao longo das laterais das pirâmides). Na junção corticomedular, as artérias interlobares passam da direção vertical para a horizontal a fim de formar as **artérias arqueadas**. Os ramos verticais das artérias arqueadas penetram no córtex renal e tornam-se **artérias interlobulares**.

Um **lóbulo renal** é definido como a porção do córtex entre duas artérias interlobulares adjacentes. O eixo do lóbulo é ocupado pelo **raio medular (raio de Ferrein)**, que consiste em um **único ducto coletor (ducto de Bellini)** que coleta o líquido dos néfrons intralobulares correspondentes. Como podemos ver, os lóbulos renais são entidades corticais, enquanto os lobos renais são estruturas corticomedulares. Na verdade, os lóbulos renais são subcomponentes dos lobos renais.

As artérias interlobulares ramificam-se várias vezes até formarem as **arteríolas aferentes**. Cada arteríola aferente forma uma **rede capilar glomerular** e prossegue como **arteríola eferente**. Essa **disposição arteriolar-capilar-arteriolar** (em vez da sequência arteríola-capilar-vênula) é denominada **sistema porta glomerular ou arterial**.

Os vasos sanguíneos derivados da ramificação das arteríolas eferentes glomerulares formam duas redes vasculares diferentes: (1) uma **rede capilar peritubular**, que circunda os segmentos corticais dos túbulos uriníferos, e (2) **os vasos retos** (*vasa recta*) com um componente arteriolar-capilar descendente e um componente capilar-venoso ascendente, paralelamente aos ramos, descendente e ascendente, das alças de Henle, respectivamente. Essa disposição vascular-tubular é essencial para a compreensão dos mecanismos de troca e multiplicação por contracorrente da formação de urina.

- O **túbulo urinífero** consiste em dois componentes de origem embriológica diferente: (1) o **néfron** e (2) o **túbulo/ducto coletor**.

O néfron consiste em dois componentes: (1) o **corpúsculo renal** e (2) o **túbulo renal**. O corpúsculo renal (de Malpighi) é formado pela **cápsula de Bowman**, que envolve os **capilares glomerulares (o glomérulo)**. O túbulo renal é formado pelo túbulo contorcido proximal (TCP), pela alça de Henle e pelo túbulo contorcido distal (TCD), que drena para o túbulo coletor.

O **túbulo coletor** pode ser encontrado no córtex (túbulos coletores corticais), na medula externa (túbulo coletor da medula externa) e na medula interna (túbulo coletor da medula interna). Dependendo da distribuição dos corpúsculos renais, os néfrons podem ser **corticais** ou **justamedulares**.

A cápsula de Bowman tem duas camadas: uma **camada parietal** (epitélio simples, pavimentoso e sustentado por uma membrana basal) e uma **camada visceral** presa à parede dos capilares glomerulares. A camada visceral é composta de células epiteliais ramificadas, os **podócitos**. O espaço entre as camadas parietal e visceral da cápsula de Bowman é o **espaço capsular** ou **espaço de Bowman**. O espaço capsular é contínuo ao lúmen do TCP, o segmento inicial do túbulo renal. Nessa região, chamada de **polo urinário**, o epitélio simples pavimentoso da camada parietal da cápsula de Bowman torna-se simples e cúbico, com microvilos apicais (borda em escova). Esse é o revestimento do TCP.

O glomérulo é formado por três componentes: (1) os **capilares glomerulares**, revestidos por células endoteliais fenestradas; (2) o **mesângio**, formado por células mesangiais que produzem a matriz mesangial; e (3) os **podócitos**. Observe que as denominações “corpúsculo renal” e “glomérulo” designam estruturas diferentes. O corpúsculo renal compreende a cápsula de Bowman e o glomérulo. A denominação “glomérulo” não inclui a cápsula de Bowman.

As **células mesangiais** estão envoltas em uma matriz extracelular presente entre os capilares glomerulares.

Grupos de células mesangiais podem ser vistos fora do glomérulo (células mesangiais extraglomerulares). As células mesangiais são células semelhantes aos pericitos, com propriedades contráteis e fagocíticas. As células mesangiais participam indiretamente da filtração glomerular, oferecendo suporte mecânico para os capilares glomerulares, renovando os componentes da lâmina basal glomerular e secretando substâncias vasoativas (prostaglandinas e endotelinas).

• O entendimento da estrutura da **barreira de filtração glomerular** é essencial para a compreensão das características clínicas das síndromes nas quais ocorre proteinúria. A barreira tem três camadas: (1) as **células endoteliais fenestradas** dos capilares glomerulares; (2) a **lâmina basal glomerular dupla** (produzida pelas células endoteliais e pelos podócitos); e (3) os **podócitos**, inclusive o **diafragma das fendas de filtração**, situado entre os processos interdigitantes dos podócitos.

O **diafragma das fendas de filtração dos podócitos** tem papel relevante na filtração glomerular. Defeitos em algum de seus componentes proteicos causam **síndromes hereditárias com proteinúria**. O diafragma das fendas de filtração é sustentado pela actina F intracelular presente nos pedicelos, pequenos prolongamentos citoplasmáticos dos podócitos ancorados à lâmina basal dupla. O segmento intracelular C-terminal da proteína **nefrina** está preso à actina F pelas proteínas **podocina, ZO-1 e CD2AP**. O segmento extracelular N-terminal da nefrina interage com outra molécula de nefrina (interação homófila) que se estende de um pedicelo adjacente para formar a espinha dorsal do diafragma das fendas.

Na **síndrome nefrótica congênita** do tipo finlandês, o gene da nefrina apresenta uma mutação. As crianças acometidas exibem proteinúria mássica e edema.

A lâmina basal glomerular dupla contém colágeno do tipo IV, uma molécula diretamente envolvida na patogênese da **síndrome de Goodpasture** (doença autoimune caracterizada por glomerulonefrite progressiva e hemorragia pulmonar causadas por autoanticorpos que têm como alvo as lâminas basais, glomerular e alveolar) e da **síndrome de Alport** (nefropatia herdada recessiva e ligada ao X que predomina entre os homens e está associada a hematúria, glomerulonefrite progressiva, surdez e sintomas oculares).

O termo **glomerulonefrite** define um processo inflamatório do corpúsculo renal. Os complexos antígeno-anticorpo que circulam pelo sangue e ficam presos na barreira de filtração glomerular contribuem para lesão glomerular. Os complexos antígeno-anticorpo são formados por doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico) ou por infecções bacterianas e virais (estreptococos e vírus da hepatite B). A **glomerulonefrite proliferativa aguda** observada em crianças é reversível. É causada pela proliferação de células endoteliais e mesangiais na presença de neutrófilos. A **glomerulonefrite progressiva (em crescente) rápida** consiste na proliferação de células do folheto parietal da cápsula de Bowman e na infiltração de macrófagos que formam uma massa em forma de crescente dentro do glomérulo. Essa forma de glomerulonefrite é observada na síndrome de Goodpasture.

• O **aparelho justaglomerular** é formado (1) pela **mácula densa** (um quimiorreceptor de Na^+ presente na porção inicial do TCD); (2) pelas **células mesangiais extraglomerulares** (fornecem suporte à mácula densa localizada no polo vascular do corpúsculo renal); e (3) pelas **células justaglomerulares produtoras de renina** (células musculares lisas modificadas da parede da arteríola aferente).

O aparelho justaglomerular é um dos componentes do mecanismo de retroalimentação tubuloglomerular que participa da autorregulação do fluxo sanguíneo renal e da filtração glomerular.

• O **TCP**, cujo lúmen é uma continuação do espaço urinário (ou espaço de Bowman), é o principal componente do

sistema de reabsorção do néfron. O TCP é revestido por um **epitélio simples cúbico**, com **microvilos (borda em escova)** apicais bem desenvolvidos e também sistema **tubulovesicular e lisossomos** envolvidos na endocitose e na quebra de peptídios em aminoácidos. O domínio basolateral exibe **invaginações e interdigitações** na membrana plasmática que abrigam **numerosas mitocôndrias** que fornecem o **trifosfato de adenosina (ATP)** para o transporte ativo de íons mediado por uma **bomba de Na^+, K^+-ATPase**.

A **via de transporte paracelular** (através das junções oclusivas) mobiliza, por osmose, a água para o espaço intercelular lateral. A **via de transporte transcelular** está envolvida na reabsorção de solutos como NaCl, peptídios e glicose.

A **síndrome de Fanconi** é uma doença renal hereditária (primária) ou adquirida (secundária) na qual os aminoácidos e a glicose não sofrem reabsorção e são encontrados na urina. A causa parece ser um defeito no metabolismo energético celular que reduz os níveis de ATP por causa de uma alteração na atividade da bomba de Na^+, K^+-ATPase ativada. O acúmulo de cistina nos túbulos renais **(cistinose que leva à insuficiência renal)** é a causa mais comum de síndrome de Fanconi em crianças.

- A **alça de Henle** é composta por um ramo descendente e um ramo ascendente. Cada ramo é formado por um segmento espesso (revestido por epitélio simples cúbico) e um segmento delgado (revestido por epitélio simples pavimentoso). O segmento descendente espesso é uma continuação do túbulo contorcido proximal. O segmento ascendente espesso é contínuo ao túbulo contorcido distal. O segmento delgado em U forma grande parte da alça dos néfrons justamedulares, situadas profundamente na medula. Lembre-se de que a alça de Henle dos néfrons corticais penetra até a medula externa.
- O **TCD** é revestido por um epitélio simples e cúbico, com uma borda em escova apical menos desenvolvida quando comparada à borda do epitélio de revestimento do TCP.

 O sistema tubulovesicular e os lisossomos são menos proeminentes. O domínio basolateral tem invaginações nas quais há um grande número de mitocôndrias. Uma estrutura distinta é a **mácula densa**, um aglomerado de células localizado na junção do ramo ascendente espesso com o TCD. A mácula densa está voltada para as células mesangiais extraglomerulares e faz parte do aparelho justaglomerular.

 É importante lembrar que, para a identificação histológica, tanto o TCP como o TCD se encontram adjacentes ao corpúsculo renal. Existem características estruturais específicas que devem ser lembradas: apesar de as células epiteliais que revestem o TCD e o TCP conterem grande quantidade de mitocôndrias basais, as células epiteliais do TCD não exibem o sistema tubulovesicular e os lisossomos apicais observados nas células do TCP. Além disso, a borda em escova é mais proeminente no TCP do que no TCD.
- Os **túbulos coletores (ductos coletores)** originam-se dos raios medulares corticais. Já vimos que um raio medular é o eixo de um lóbulo renal, uma subdivisão cortical delimitada lateralmente por artérias interlobulares adjacentes, ramos da artéria arqueada. Os raios medulares corticais unem-se uns aos outros para formar ductos coletores maiores na papila renal. Os ductos abrem-se na superfície da papila renal formando uma área cribriforme (perfurada).

 O revestimento do ducto coletor é constituído por um epitélio simples cúbico que contém dois tipos de células: (1) **células principais, células claras com um cílio apical não móvel** e (2) **células intercaladas, células escuras com microvilos apicais e mitocôndrias abundantes**. Uma característica útil para a identificação dessas células e que deve ser lembrada é o contorno bastante distinto das células principais em relação às células intercaladas.

 As células principais respondem à **aldosterona**, um mineralocorticoide produzido pelas células da zona

glomerulosa do córtex suprarrenal.

O cílio apical não móvel das células principais é um **detector mecânico** que recebe sinais provenientes do líquido do lúmen tubular. O curvamento do cílio pelo fluxo do líquido ou por estimulação mecânica provoca a liberação de Ca^{2+} dos sítios de armazenamento intracelulares. A membrana plasmática do cílio contém o **complexo proteico policistina 1/policistina 2**. A policistina 2 funciona como um canal permeável ao Ca^{2+}.

A doença renal policística autossômica dominante (DRPAD) resulta de mutações em um de dois genes: *PKD1*, que codifica a policistina 1, ou *PKD2*, que codifica a policistina 2. O aumento cístico extenso de ambos os rins resulta de uma perda completa da expressão do gene *PKD1* ou *PKD2*. Observa-se hipertensão arterial que precede a insuficiência renal progressiva em pacientes com DRPAD. Diálise renal e transplante renal são os tratamentos indicados.

- **Células conjuntivas**, principalmente fibroblastos, podem ser encontradas no córtex e na medula renais. Suas principais funções são manter a arquitetura renal e produzir **eritropoetina**, uma proteína reguladora importante da eritropoese.

 Fibroblastos ativados e células inflamatórias (macrófagos e linfócitos) estão envolvidos na **nefrite intersticial** (também denominada **doença tubulointersticial**), causada por agentes nefrotóxicos ou por um mecanismo imunológico.

- As **vias excretoras de urina** incluem os cálices e a pelve renais, os ureteres e a bexiga urinária, revestidos por um **epitélio de transição (ou urotélio)** sustentado por uma lâmina própria e cercado por camadas de músculo liso dispostas em espiral e longitudinalmente. A uretra masculina é constituída por três segmentos: uretra prostática (revestida por epitélio de transição), uretra membranosa e uretra esponjosa ou peniana (ambas revestidas por epitélio pseudoestratificado a estratificado cilíndrico). A uretra esponjosa é envolvida pelo corpo esponjoso. A uretra feminina é revestida por um epitélio de transição que passa a epitélio estratificado pavimentoso e, depois, a epitélio estratificado pavimentoso pouco ceratinizado. A parede da uretra feminina é formada por uma camada interna de músculo liso circundada por uma camada externa de músculo estriado.

- O **sistema renina-angiotensina-aldosterona** é essencial para a manutenção da pressão arterial sistêmica quando há uma redução do volume de sangue ou da pressão sanguínea. O sistema é desencadeado por um **mecanismo de retroalimentação tubuloglomerular** que se origina no aparelho justaglomerular. O componente tubular é a mácula densa, que é sensível ao Na^{+}; o componente glomerular são as células justaglomerulares produtoras de renina. Os objetivos imediatos do mecanismo de retroalimentação tubuloglomerular são a regulação da **taxa de filtração glomerular** (por meio do controle da resistência das arteríolas aferente e eferente; lembre-se da disposição arterial porta glomerular já discutida) e a liberação de renina pelas células justaglomerulares para a produção de angiotensina II.

As principais etapas que levam à produção de angiotensina II e suas atividades são:

1. A **renina converte o angiotensinogênio** (produzido nos hepatócitos) **em angiotensina I.** A **enzima conversora da angiotensina** (produzida pelas células endoteliais pulmonares e renais) **converte a angiotensina I em angiotensina II.**
2. A **angiotensina II atua sobre o hipotálamo, fazendo com que ele produza hormônio antidiurético** (ADH, liberado pela neuro-hipófise). O hormônio antidiurético estimula a reabsorção de água no túbulo coletor. No

diabetes *insípidus*, a água não é reabsorvida normalmente no túbulo coletor por causa da baixa produção de hormônio antidiurético. No **diabetes** *mellitus*, a alta concentração de glicose intratubular prejudica a reabsorção da água e causa **diurese osmótica.** Tanto o diabete insípido como o diabete melito estão associados a hipernatremia, polidipsia e poliúria. Os pacientes com diabete insípido não apresentam glicose na urina (glicosúria).

3. A **angiotensina II atua sobre a zona glomerulosa do córtex suprarrenal, fazendo com que ela libere aldosterona**. A aldosterona reduz a excreção de NaCl na altura do segmento ascendente espesso da alça de Henle, do TCD e do túbulo coletor.

4. A **angiotensina II atua sobre as arteríolas fazendo com que elas se contraiam**, o que aumenta a pressão arterial.

• A alça de Henle cria um gradiente osmótico que provoca a saída de água do túbulo coletor para o tecido conjuntivo adjacente. **A multiplicação por contracorrente da alça de Henle mantém a concentração dos solutos alta na medula renal**. A multiplicação por contracorrente ocorre porque (1) o segmento descendente delgado da alça de Henle é permeável à água, mas tem baixa permeabilidade ao sal; (2) o segmento ascendente delgado é permeável ao sal, mas não à água; e (3) o segmento ascendente espesso reabsorve sal por transporte ativo e é impermeável à água. Como podemos ver, a multiplicação por contracorrente leva a um aumento crescente da concentração de sal do conjuntivo medular à medida que o líquido tubular desce pelo segmento da alça de Henle. Quando o ADH aumenta a permeabilidade à água do ducto coletor, a água sai a favor do gradiente osmótico para o conjuntivo medular salgado.

A água e parte do sal precisam encontrar seu caminho de volta do conjuntivo salgado para a corrente sanguínea a fim de reduzir a osmolalidade do plasma. A disposição paralela dos vasos retos peritubulares com a alça de Henle em forma de U participa da absorção de solutos e água por meio da **troca por contracorrente**: o segmento arterial descendente dos vasos retos absorve parte do sal, e o segmento venoso ascendente dos vasos retos reabsorve água. Dessa forma, o mecanismo de multiplicação por contracorrente dependente da alça de Henle não acumula sal e água indefinidamente no conjuntivo por causa da ação do mecanismo de troca por contracorrente dependente dos vasos retos.

• Os diuréticos **são fármacos que** aumentam o débito urinário (diurese) atuando sobre as proteínas de transporte específicas da membrana. A inibição da reabsorção de Na^+ pelo néfron leva a um aumento da excreção de Na^+ **(natriurese)** e água.

PARTE IV
SISTEMAS DE ÓRGÃOS: SISTEMA DIGESTÓRIO

15.

PARTE ALTA DO SISTEMA DIGESTÓRIO

Descrição geral do sistema digestório

Deglutição, **digestão** e **absorção** ocorrem dentro do sistema digestório ou digestivo, um canal muscular oco com 7 a 10 metros de comprimento. O processo digestório converte o alimento em uma **forma solúvel** de fácil absorção pelo **intestino delgado**. A **eliminação dos resíduos insolúveis** e de outros materiais é função do **intestino grosso**.

Sob o ponto de vista histológico, o sistema digestório é composto de quatro túnicas ou camadas: (1) **mucosa** interna, que circunda o lúmen, (2) **submucosa**, (3) **muscular externa** e (4) **serosa/adventícia**.

A mucosa mostra variações significativas ao longo do sistema digestório e subdivide-se em três partes: (1) **camada epitelial**, (2) **lâmina própria**, de tecido conjuntivo, e (3) **muscular da mucosa,** de músculo liso.

Parte alta do sistema digestório: boca, esôfago e estômago

Dividimos o sistema digestório em duas partes ou capítulos: no Capítulo 15, enfocamos **a parte alta**, que engloba a boca, o esôfago e o estômago, e no Capítulo 16 descrevemos **a parte baixa** (intestinos delgado e grosso). Essa divisão está baseada nas funções características de cada parte: a alta, envolvida na deglutição e digestão, e a parte baixa envolvida na absorção.

BOCA

A boca é a porta de entrada do sistema digestório. As principais funções da boca e das **glândulas salivares** são a **ingestão**, a **digestão parcial** e a **lubrificação** do alimento, ou **bolo alimentar**. As glândulas salivares são estudadas no Capítulo 17, Glândulas Digestórias.

A **boca**, ou **cavidade oral**, compreende os lábios, as bochechas, os dentes, as gengivas, a língua e o palato. Com exceção dos dentes, a boca é revestida de um **epitélio estratificado pavimentoso**, e a submucosa está presente apenas em certas

regiões.

Os **lábios** são compostos por três regiões: (1) **região cutânea**, (2) **região vermelha** e (3) **região da mucosa.**

A região cutânea é coberta por pele fina (cujo **epitélio é estratificado pavimentoso ceratinizado e apresenta folículos pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas**). A região vermelha é revestida de epitélio estratificado pavimentoso que está apoiado em papilas altas que contêm vasos sanguíneos responsáveis pela cor vermelha dessa região. A região da mucosa é contínua com a mucosa das bochechas e as gengivas.

O epitélio estratificado pavimentoso que cobre a superfície interna dos lábios e bochechas está apoiado em uma lâmina própria densa e em uma submucosa, que estão intimamente unidas aos músculos esqueléticos subjacentes por fibras do tecido conjuntivo.

As **gengivas** são similares à região vermelha dos lábios, exceto na margem livre, onde se observa ceratinização significativa. A lâmina própria das gengivas une-se firmemente ao periósteo dos processos alveolares da maxila e da mandíbula e à membrana periodontal. As gengivas não têm submucosa nem glândulas.

O **palato duro** é revestido de um epitélio estratificado pavimentoso ceratinizado semelhante ao das margens livres das gengivas. Na linha média, há uma submucosa que está ausente na área adjacente às gengivas. Fibras colágenas da submucosa unem a mucosa ao periósteo do palato duro.

O **palato mole** e a **úvula** são revestidos de epitélio estratificado pavimentoso não ceratinizado que se estende até a parte oral da faringe (ou orofaringe), onde se torna contínuo com o epitélio pseudoestratificado colunar (ou cilíndrico) ciliado da parte alta do sistema respiratório. A submucosa é frouxa e contém grande quantidade de glândulas mucosas e serosas. Há fibras musculares esqueléticas no palato mole e na úvula.

Língua

Os dois terços anteriores da língua possuem uma massa central de **músculo esquelético** orientada em três direções: **longitudinal**, **transversal** e **oblíqua**. O terço posterior exibe agregados de tecido linfático, as **tonsilas linguais**.

A superfície dorsal da língua é revestida por **epitélio estratificado pavimentoso não ceratinizado** que está apoiado em uma lâmina própria associada à massa central muscular. **Glândulas serosas** e **mucosas** penetram na lâmina própria e no músculo. Seus ductos abrem-se nas **criptas** das **tonsilas linguais** e nos **sulcos** das **papilas circunvaladas,** respectivamente.

A superfície dorsal da língua contém numerosas projeções de mucosa denominadas **papilas linguais** (Fig. 15-1). Cada **papila lingual** é constituída por um eixo de tecido

conjuntivo altamente vascularizado revestido por epitélio estratificado pavimentoso. De acordo com a forma, as papilas linguais podem ser divididas em quatro tipos: (1) **papilas filiformes** (cônicas e estreitas), as mais abundantes; (2) **papilas fungiformes** (com forma de cogumelo); (3) **papilas circunvaladas**; e (4) **papilas foliáceas ou foliadas** (com forma de folha), rudimentares nos humanos, mas bem desenvolvidas em coelhos e macacos.

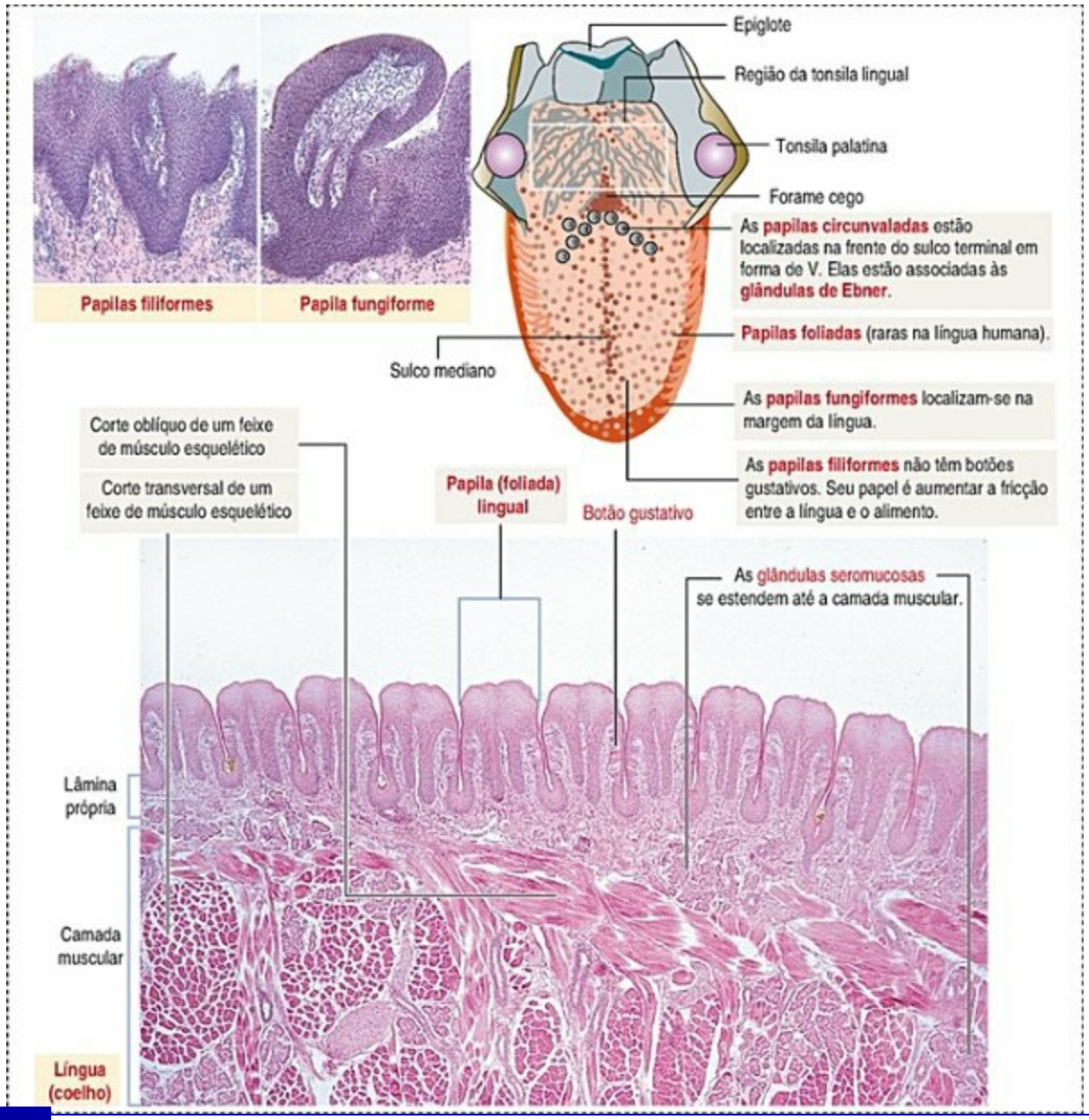


Figura 15-1 Língua

Os botões gustativos são encontrados em todas as papilas linguais, exceto nas papilas filiformes. Os botões gustativos são estruturas epiteliais com forma de barril que contêm células quimiossensoriais denominadas **células receptoras do gosto**. As células receptoras do gosto fazem sinapse com as terminações dos nervos gustativos.

As **papilas circunvaladas** ou caliciformes (emparedadas ou em forma de cálice) estão localizadas na parte posterior da língua, alinhadas **na frente do sulco terminal**.

Cada papila circunvalada ocupa um recesso da mucosa e, como consequência, é circundada por um **sulco** ou **vala.**

As papilas circunvaladas estão associadas a **glândulas serosas** do tecido conjuntivo, também chamadas de **glândulas de Ebner** e que estão em contato com o músculo subjacente. **Os ductos das glândulas de Ebner abrem-se no assoalho da vala circular**.

A superfície lateral da papila circunvalada e da vala voltada para a papila contêm vários botões gustativos. Dependendo da espécie, cada **botão gustativo** é constituído por 50 a 150 células cujas extremidades apicais estreitas se estendem até um **poro gustativo**. Um botão gustativo tem três tipos de célula (Fig. 15-2): (1) **células receptoras de gosto**, (2) **células de suporte** (ou células gustativas imaturas) e (3) **células precursoras** (ou células basais).

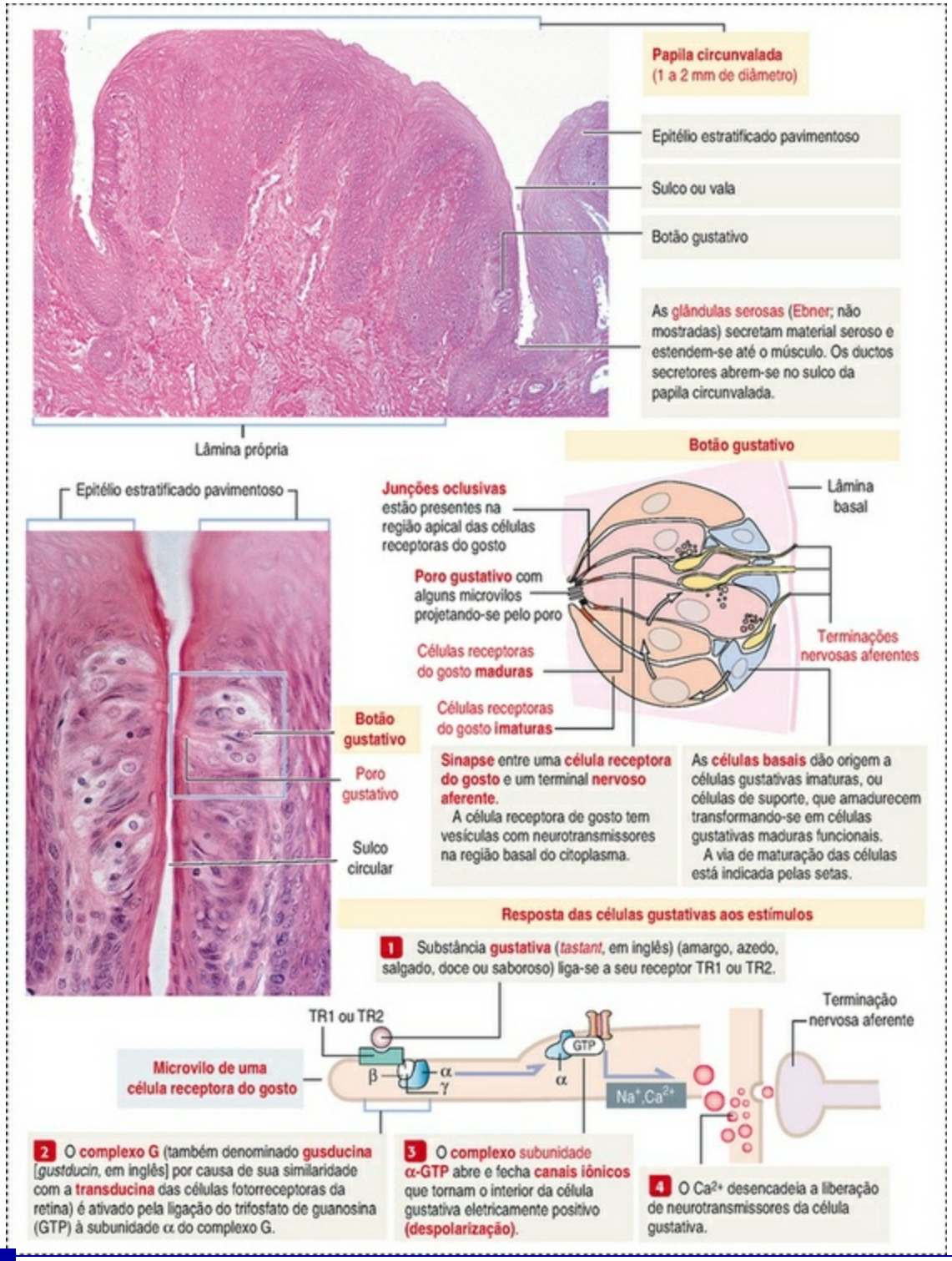


Figura 15-2 Botão gustativo

O tempo de vida das **células receptoras do gosto** é de 10 a 14 dias. **As células precursoras dão origem às células de suporte** (ou **células gustativas imaturas**) **que, por sua vez, transformam-se em células receptoras do gosto maduras**. A porção basal de uma célula receptora do gosto faz contato com uma **terminação nervosa aferente** oriunda de neurônios dos gânglios sensitivos dos nervos **facial**, **glossofaríngeo** e **vago**.

As quatro sensações gustativas clássicas são o **doce**, o **azedo**, o **amargo** e o **salgado**. Há uma quinta sensação gustativa, o delicioso ou saboroso (em japonês, ***umami***, o gosto do glutamato monossódico). Cada sensação gustativa é gerada por

células receptoras do gosto específicas. O **nervo facial** transmite as cinco sensações gustativas; o **nervo glossofaríngeo** conduz as sensações doces e amargas.

A gustação ou paladar começa quando substâncias químicas solúveis, denominadas gustativas, ou seja, que estimulam o sentido **do gosto** (*tastants*, em inglês), difundem-se através do poro gustativo e interagem com as **subunidades** α, β e γ da **proteína G** (chamada de **gusducina** [*gustducin*, em inglês]) **ligada aos receptores gustativos** (designados **TR1** e **TR2**) presentes nos **microvilos apicais** das **células receptoras do gosto**. Conforme discutido no Capítulo 3, Sinalização Celular, a ligação do trifosfato de guanosina (GTP) à subunidade α do complexo da proteína G ativa moléculas-alvo (canais iônicos das células receptoras do gosto). As alterações iônicas dentro das células gustativas causam despolarização (Fig. 15-2) ou hiperpolarização das células receptoras. O aumento do Ca^{2+} intracelular desencadeia a liberação de neurotransmissores na sinapse aferente com o terminal nervoso aferente. Algumas células receptoras do gosto respondem a apenas uma das substâncias gustativas, enquanto outras são sensíveis a mais de uma substância gustativa.

DENTE

No humano adulto, a dentição é composta por 32 dentes permanentes. Os 16 dentes superiores estão incrustados nos **processos alveolares** da maxila. Os 16 dentes inferiores estão incrustados em processos alveolares similares da mandíbula. A dentição permanente é precedida por um conjunto de 20 **dentes decíduos**, também denominados **dentes de leite** ou **dentes infantis**. Os dentes decíduos surgem por volta dos 6 meses de idade, e a dentição primária completa-se entre 6 e 8 anos. Os dentes decíduos são substituídos entre os 10 e 12 anos pelos 32 dentes permanentes. Esse processo de substituição termina por volta dos 18 anos de idade.

Cada um dos vários tipos de dentes tem forma e função características: os **incisivos** são especializados em cortar; os **caninos**, em perfurar e rasgar; e os **molares**, em triturar.

Cada dente é constituído por uma **coroa** e por uma ou mais **raízes** (Fig. 15-3). A coroa é coberta por camadas altamente calcificadas de **esmalte** e **dentina**. A superfície externa da raiz, composta de dentina, é recoberta por outro tecido calcificado chamado de **cemento**. A dentina compõe a maior parte do dente, que contém uma câmara central preenchida com um tecido mole, a **polpa**. A câmara pulpar estreita-se formando o **canal pulpar,** que se comunica com o processo alveolar ósseo através do **forame apical**. Os vasos sanguíneos, nervos e linfáticos ramificam-se no interior da câmara pulpar e saem dela através do forame apical. Fibras nervosas mielinizadas encontram-se próximas aos vasos sanguíneos.

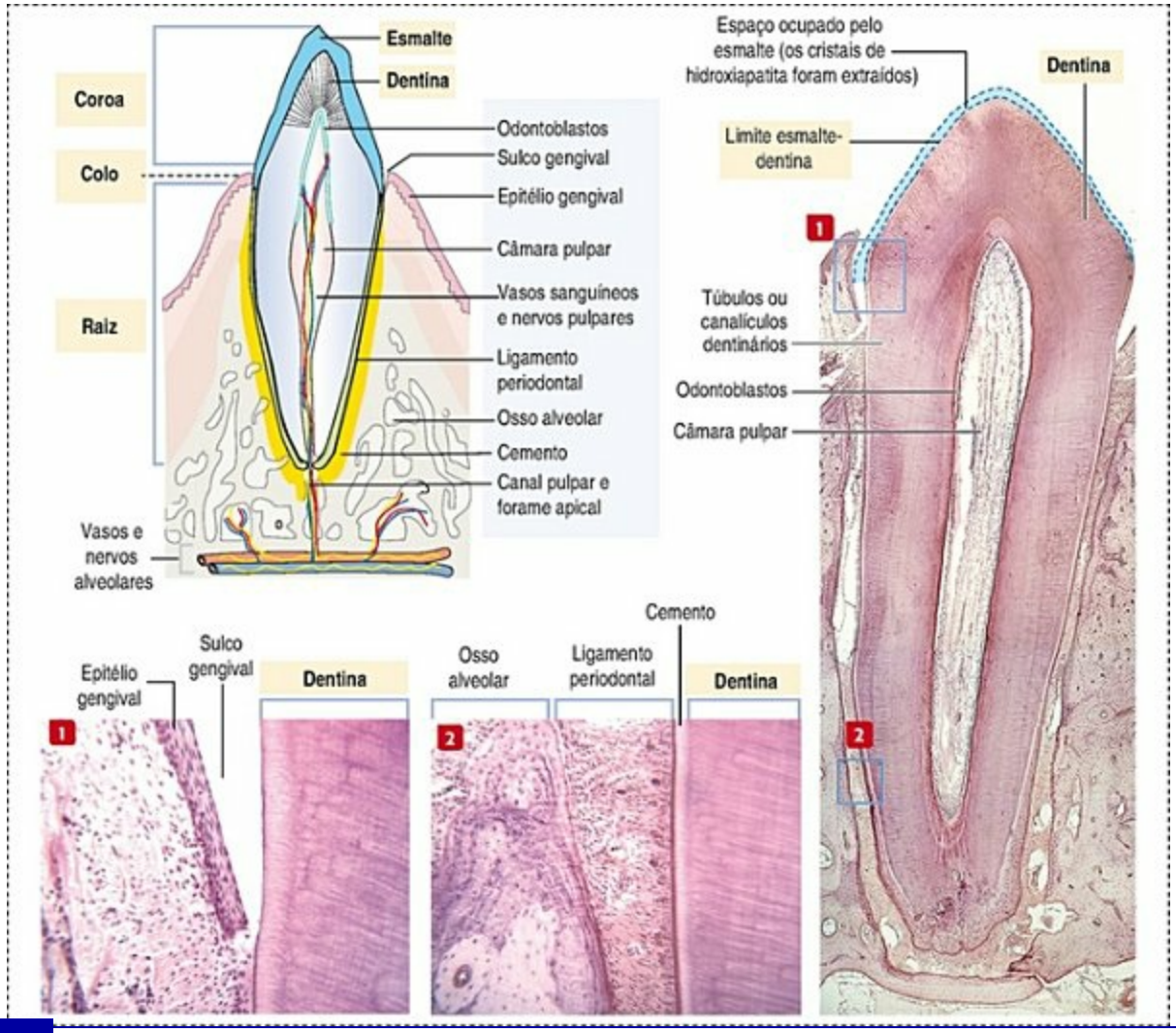


Figura 15-3 Corte longitudinal do dente

DESENVOLVIMENTO DENTÁRIO

A ectoderme, a crista neural cranial e o mesênquima contribuem para o desenvolvimento dos dentes (Fig. 15-4). Os **ameloblastos** derivam da **ectoderme**, os **odontoblastos** provêm da **crista neural cranial**, e os **cementócitos** originam-se do **mesênquima**.

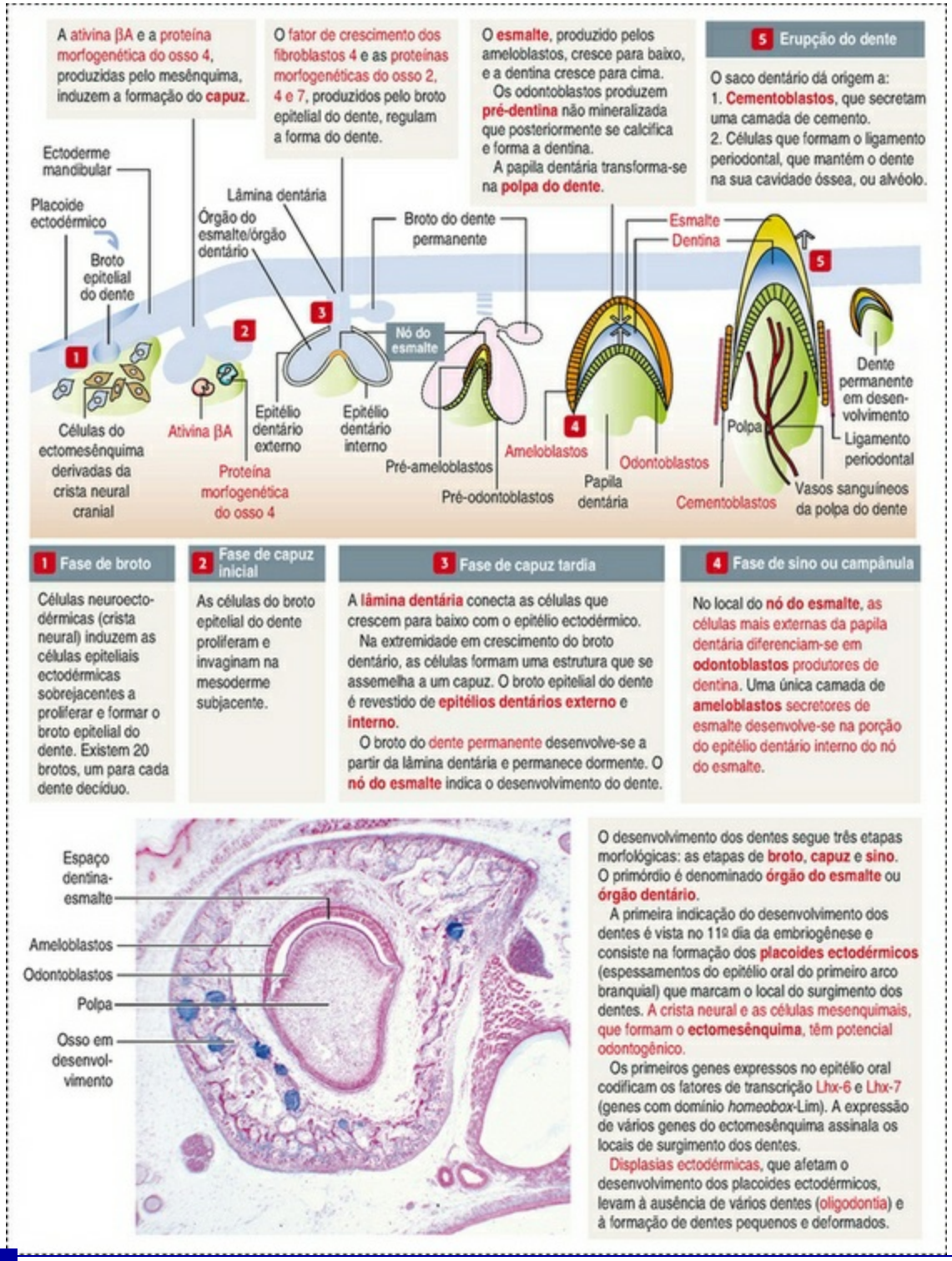


Figura 15-4 Fases do desenvolvimento do dente

Moléculas sinalizadoras secretadas — a **ativina βA**, o **fator de crescimento dos fibroblastos** e as **proteínas morfogenéticas do osso** — modulam a interação entre o epitélio dentário e o mesênquima durante a morfogênese dos dentes. A Figura 15-4 ilustra as etapas relevantes do desenvolvimento dentário.

ODONTOBLASTOS

Há uma camada de odontoblastos na periferia da polpa dentária. Os odontoblastos são células secretoras ativas que sintetizam e secretam os componentes orgânicos da

dentina, à base de colágeno e não colágeno,

O **odontoblasto** é uma célula semelhante à célula epitelial colunar e localiza-se na cavidade pulpar, no **lado interno** da dentina (Fig. 15-5). O domínio apical dessas células está incrustado na **pré-dentina**, uma camada não mineralizada de material que se assemelha à dentina. Esse domínio projeta um **processo celular apical** principal que fica aprisionado no interior de um sistema canalicular, logo acima dos **complexos juncionais** que unem odontoblastos adjacentes.

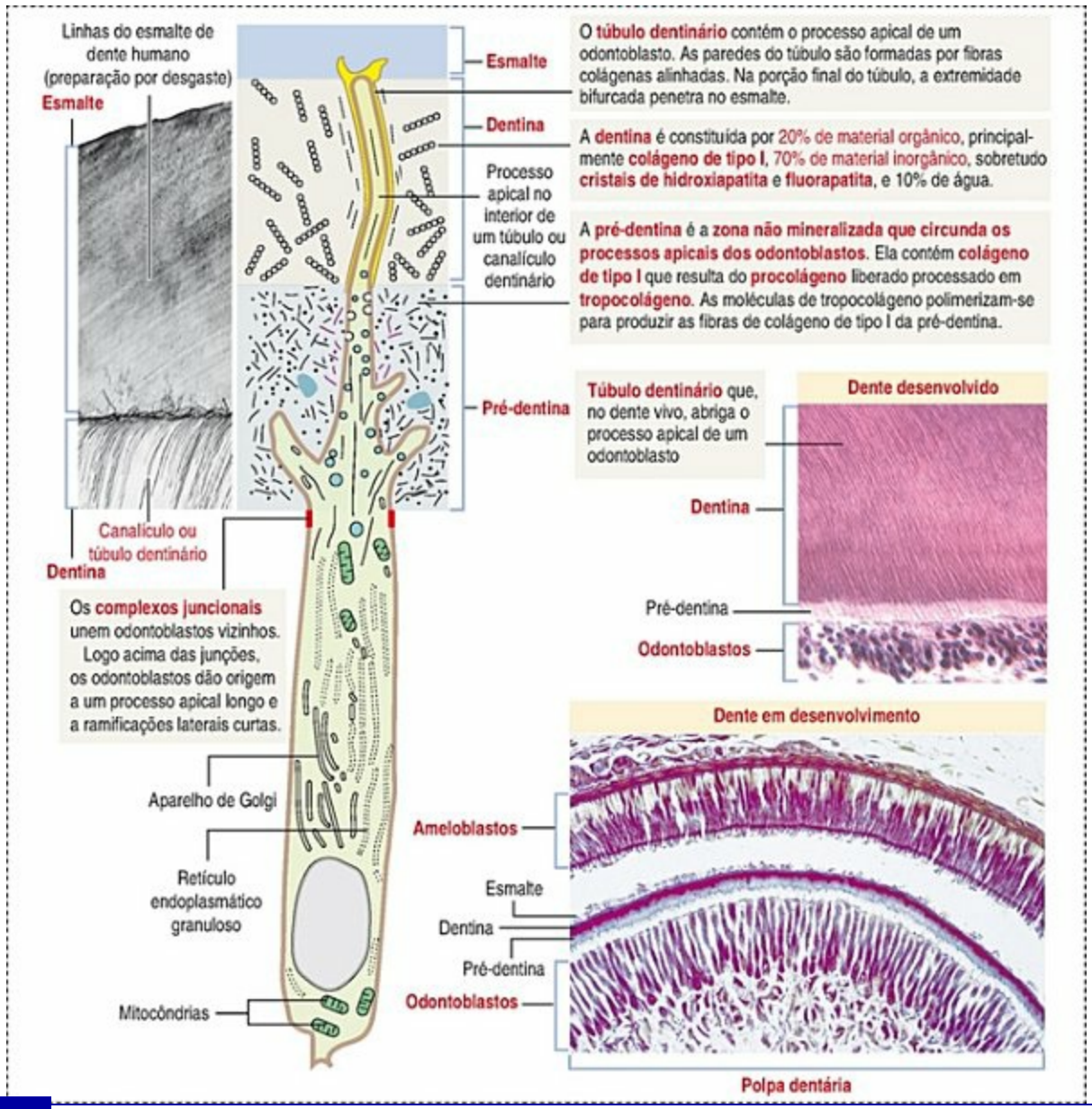


Figura 15-5 Odontoblastos

Na região apical dos odontoblastos, há **retículo endoplasmático granuloso** e **Aparelho de Golgi** bem desenvolvidos e também **grânulos de secreção** que contêm **procolágeno**. Quando o procolágeno é liberado do odontoblasto, sofre a ação de enzimas transformando-se em **tropocolágeno**, que se agrupa em fibrilas de **colágeno de tipo I**.

A **pré-dentina** é a camada de dentina adjacente ao corpo celular e processos dos odontoblastos. A pré-dentina **não é mineralizada** e consiste principalmente em fibrilas de colágeno que se tornam posteriormente mineralizadas por cristais de hidroxiapatita na região da dentina. Uma **linha de mineralização** separa a pré-dentina da dentina. A **dentina** é constituída por 20% de material orgânico, predominantemente colágeno de tipo I, 70% de material inorgânico, sobretudo cristais de hidroxiapatita e fluorapatita, e 10% de água.

A **displasia dentinária coronal** (**displasia dentinária tipo II**) é um defeito autossômico raro, herdado, caracterizado por desenvolvimento anormal da dentina, raízes extremamente curtas (dentes sem raiz) e câmaras pulpares obliteradas.

A **polpa dentária** é composta de vasos sanguíneos, nervos e linfáticos circundados por fibroblastos e elementos extracelulares semelhantes ao mesênquima. Os vasos sanguíneos (arteríolas) ramificam-se e formam uma rede de capilares **entre os corpos celulares dos odontoblastos**. A inflamação da polpa causa edema e dor. Como não há espaço suficiente no interior da cavidade pulpar para o tecido edemaciado, o suprimento sanguíneo é interrompido por compressão e, como consequência, as células pulpares morrem rapidamente.

Cemento

O **cemento** é um tecido mineralizado semelhante ao osso que recobre externamente a raiz. Como o osso, o cemento é constituído por fibrilas de colágeno calcificadas contendo **cementócitos**, células similares aos osteócitos.

O cemento entra em contato com o esmalte na **junção cemento-esmalte**, que separa a coroa da raiz na **região do colo** do dente. A camada mais externa do cemento, não calcificada, é produzida pelos **cementoblastos** que estão em contato com o **ligamento periodontal**, um ligamento suspensor vascularizado e rico em colágeno e fibroblastos que mantém o dente na cavidade do osso alveolar (Fig. 15-3). A resistência das fibras do ligamento periodontal dá mobilidade ao dente e forte fixação óssea, duas características úteis no tratamento ortodôntico.

AMELOBLASTOS

Os **ameloblastos** são células produtoras de esmalte que estão presentes apenas durante o desenvolvimento dentário. O ameloblasto (Fig. 15-6) é uma célula colunar polarizada na qual o núcleo e as mitocôndrias estão localizados na região basal. A região supranuclear contém numerosas cisternas do retículo endoplasmático granuloso e do Aparelho de Golgi.

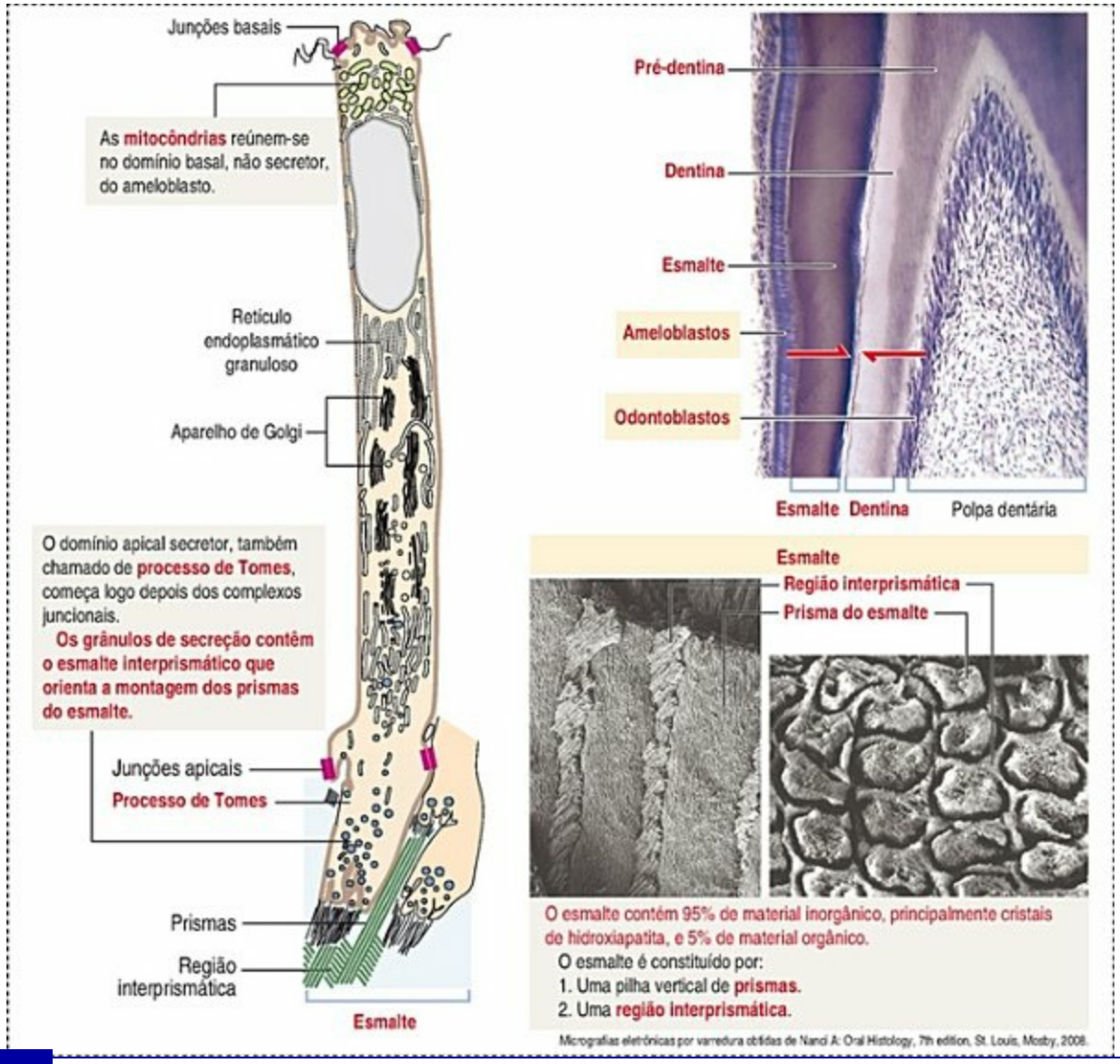


Figura 15-6 Ameloblastos

Logo depois dos complexos juncionais apicais que unem ameloblastos contíguos, o domínio apical tem um processo largo, o **processo de Tomes**, próximo da matriz calcificada do esmalte. O domínio apical tem grande quantidade de grânulos de secreção com precursores das glicoproteínas da matriz do esmalte. O microscópio eletrônico revela que o esmalte é composto de **prismas** (ou bastões) ondulados e finos separados por uma **região interprismática** com estrutura similar à dos prismas do esmalte, mas com cristais orientados para uma direção diferente. Cada prisma é coberto com uma camada delgada de matriz orgânica, denominada **bainha do prisma**.

O **esmalte** é a substância mais dura encontrada no corpo. Cerca de 95% do esmalte é composto de cristais de hidroxiapatita; menos de 5% é proteína. O esmalte recém-secretado contém alto teor de proteína (cerca de 30%), cuja concentração diminui para 1% durante a mineralização do esmalte. A matriz extracelular do esmalte em desenvolvimento contém duas classes de proteínas: a **amelogenina** e a **enamelina**.

A amelogenina é o principal constituinte e é exclusiva do esmalte em desenvolvimento. Ela controla a calcificação do esmalte. A enamelina é um componente secundário; tem atividade de ameloprotease, que degrada a amelogenina durante a

montagem do esmalte. A **amelogênese imperfeita** é uma doença herdada, ligada ao cromossomo X, que afeta a síntese da amelogenina necessária para a formação do esmalte do dente; o esmalte afetado não adquire espessura, dureza e cor normais. A **amelogênese imperfeita autossômica dominante** é causada por mutação no gene *enamelina*.

ORGANIZAÇÃO GERAL DO SISTEMA DIGESTÓRIO OU DIGESTIVO

Embora estudemos separadamente cada uma de suas partes, é importante discutir em primeiro lugar a organização geral dessa estrutura para entender que não funcionam como unidades independentes.

Começamos com as características histológicas comuns do sistema digestório ao indicar que, com exceção da cavidade oral, o sistema digestório tem uma organização histológica uniforme. Essa organização é caracterizada por variações estruturais distintas e significativas que refletem alterações na atividade funcional.

Depois da cavidade oral, o sistema digestório diferencia-se em quatro órgãos principais: **esôfago**, **estômago**, **intestino delgado** e **intestino grosso**. Cada um desses órgãos é composto de quatro túnicas ou camadas concêntricas (Fig. 15-7): (1) a **mucosa**, (2) a **submucosa**, (3) a **muscular** e (4) a **adventícia** ou **serosa**.

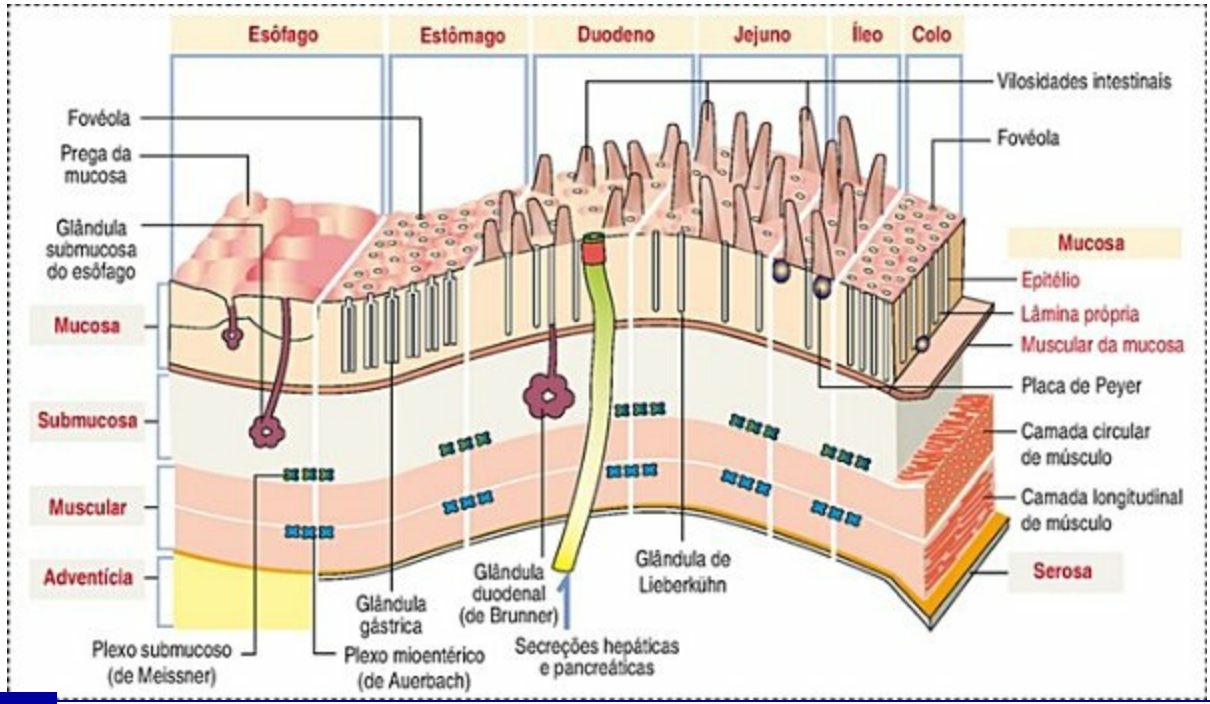


Figura 15-7 Organização histológica geral do sistema digestório

A mucosa tem três componentes: um **epitélio de revestimento**, uma **lâmina própria** subjacente constituída por tecido conjuntivo frouxo vascularizado e uma camada fina de músculo liso — a **muscular da mucosa**.

Na lâmina própria, há nódulos linfáticos e células imunocompetentes dispersas

(linfócitos, plasmócitos e macrófagos). A lâmina própria dos intestinos delgado e grosso é um local importante e que ocorrem respostas imunes (Cap. 16, Parte Baixa do Sistema Digestório).

O epitélio de revestimento invagina-se para formar **glândulas**, que penetram na **lâmina própria** (**glândulas mucosas**) ou na **submucosa** (**glândulas submucosas**), e **ductos**, que transportam secreções do fígado e do pâncreas até o lúmen do sistema digestório através da parede do duodeno.

No estômago e no intestino delgado, a mucosa e a submucosa projetam-se no lúmen como dobras gástricas e pregas intestinais. Em alguns locais, a mucosa projeta-se no lúmen como dedos, ou vilos. **As glândulas mucosas aumentam a capacidade secretora,** enquanto os **vilos aumentam a capacidade absortiva do sistema digestório**.

A **mucosa** exibe variações significativas ao longo do sistema digestório. A submucosa é composta de tecido conjuntivo denso irregular com vasos sanguíneos grandes, linfáticos e nervos que se ramificam no interior da mucosa e da muscular. Há glândulas na submucosa do esôfago e do duodeno.

A **muscular** contém duas camadas de músculo liso: as fibras do músculo liso da camada interna estão dispostas ao redor do lúmen do sistema (camada circular); as fibras da camada externa percorrem o comprimento do tubo (camada longitudinal). **A contração das fibras musculares lisas da camada circular reduz o diâmetro do lúmen; a contração das fibras da camada longitudinal encurta o comprimento do tubo**. Há fibras musculares esqueléticas na porção superior do esôfago e no esfíncter do ânus.

A **adventícia** do sistema digestório é constituída de várias camadas de tecido conjuntivo que são contínuas com os tecidos conjuntivos adjacentes. Quando a área do sistema digestório é suspensa pelo mesentério ou prega peritoneal, a adventícia é coberta por um **mesotélio** (**epitélio simples pavimentoso**) que está apoiado em uma camada fina de tecido conjuntivo; juntas, essas estruturas formam uma **serosa**, ou membrana serosa.

Microvasculatura ou microcirculação do sistema digestório

Começaremos nossa discussão pela **microvasculatura do estômago**. A **microcirculação do intestino delgado** e as diferenças entre ela e a microcirculação gástrica são discutidas no Capítulo 16, Parte Baixa do Sistema Digestório (Fig. 16-3).

Vasos sanguíneos, linfáticos e nervos chegam até as paredes do sistema digestório por meio do mesentério de sustentação ou dos tecidos circundantes. Após penetrar na parede do estômago, uma rede de artérias forma três plexos arteriais: **subseroso**, **intramuscular** e **submucoso** (Fig. 15-8). Alguns ramos arteriais correm

longitudinalmente pela muscular e submucosa; outros penetram perpendicularmente na mucosa e na muscular.

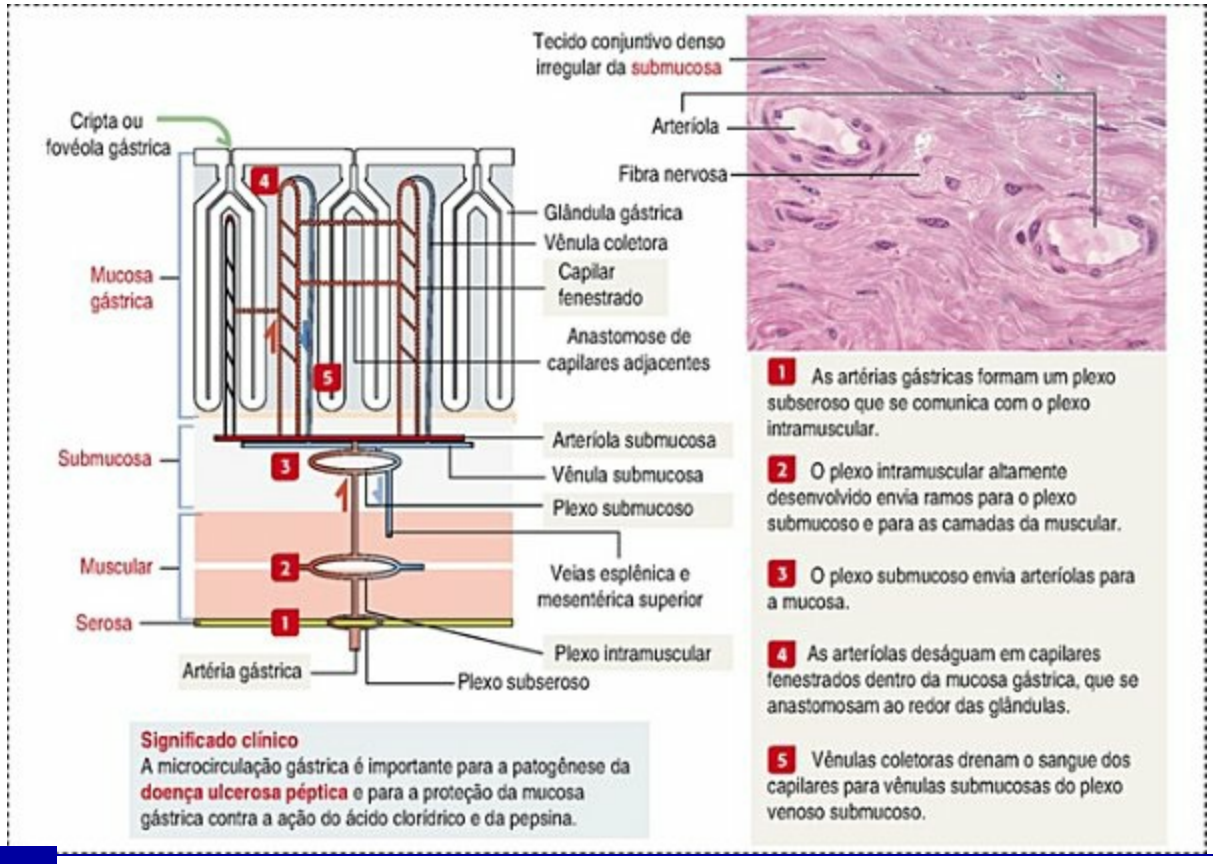


Figura 15-8 Microvasculatura gástrica

Na mucosa, **arteríolas** provenientes do plexo submucoso irrigam **capilares fenestrados** situados ao redor das glândulas gástricas e que se anastomosam. A natureza fenestrada dos capilares facilita o fornecimento de bicarbonato que protege as células epiteliais da superfície de lesões pelo ácido clorídrico (Fig. 15-17).

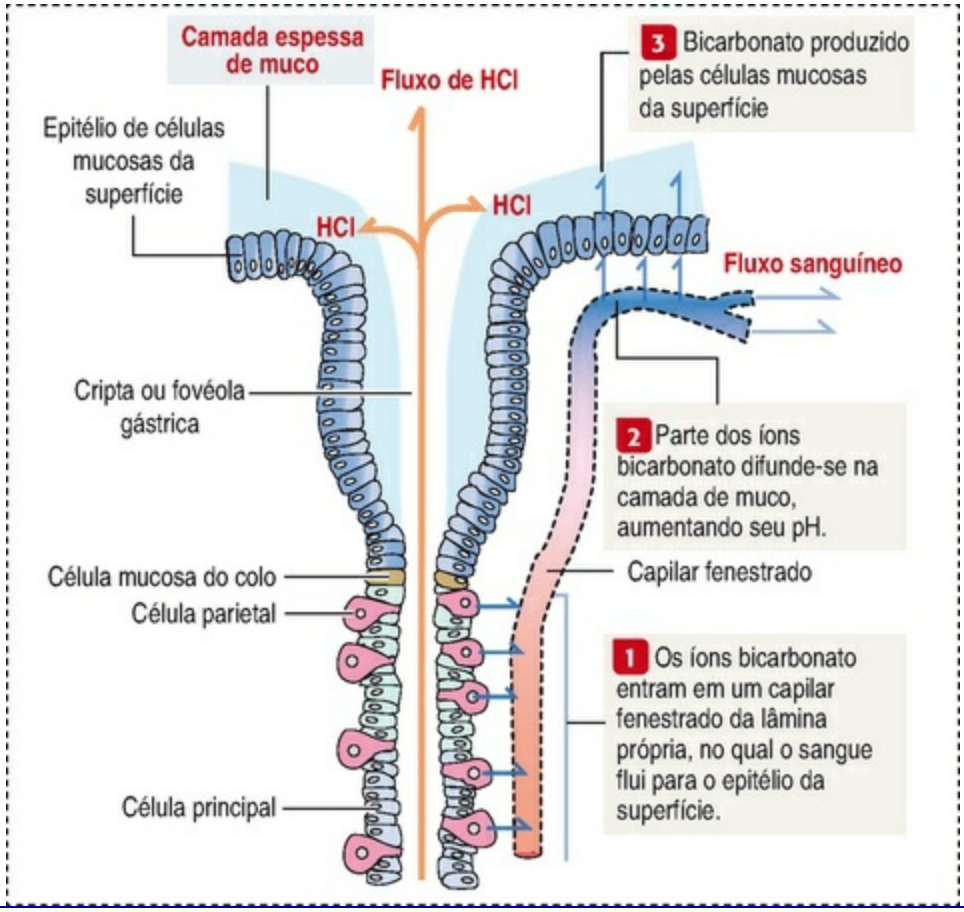


Figura 15-17 Camada espessa protetora de muco gástrico

Vênulas coletoras descem da mucosa para a submucosa, e, na submucosa, as veias deixam o sistema digestório através do mesentério e drenam para as veias esplênica e mesentérica superior. As veias mesentéricas drenam para a veia porta, que leva o sangue para o fígado (Cap. 17, Glândulas Digestórias).

Significado clínico: microcirculação gástrica e úlceras gástricas

Conforme discutiremos mais adiante neste capítulo, a microcirculação gástrica desempenha um papel importante na proteção da integridade da mucosa gástrica. A falha desse mecanismo protetor, que engloba a secreção de muco e bicarbonato, possibilita a ação destrutiva do ácido clorídrico e da pepsina e a infecção por bactérias que levam à **doença ulcerosa péptica** (**DUP**). A DUP compreende um grupo de distúrbios caracterizados pela perda parcial ou total da superfície mucosa do estômago ou do duodeno ou de ambos.

O suprimento sanguíneo rico que chega à mucosa gástrica tem importância considerável na compreensão do sangramento associado às **úlceras de estresse**, que são erosões superficiais da mucosa gástrica observadas após trauma severo ou doença grave e após o uso prolongado de aspirina e corticosteroides. Na maioria dos casos, as úlceras de estresse são clinicamente assintomáticas e detectadas apenas quando causam sangramento intenso.

Inervação do sistema digestório

O sistema digestório é inervado pelo sistema nervoso autônomo (SNA). O SNA é constituído de um **componente extrínseco** (a inervação simpática e parassimpática) e um **componente intrínseco** ou **entérico**.

As fibras nervosas **simpáticas** derivam da medula espinal torácica e lombar. As fibras nervosas **parassimpáticas** derivam do núcleo motor dorsal do vago situado no bulbo. As fibras **sensitivas viscerais** originam-se dos gânglios da raiz dorsal espinal.

A **inervação intrínseca**, ou **entérica**, é representada por dois circuitos neuronais distintos interligados que são formados por neurônios sensitivos e motores conectados por interneurônios: (1) o **plexo submucoso de Meissner**, encontrado na **submucosa**, e (2) o **plexo mioentérico de Auerbach** (Fig. 15-9), localizado **entre as camadas circular interna e longitudinal externa da muscular**.

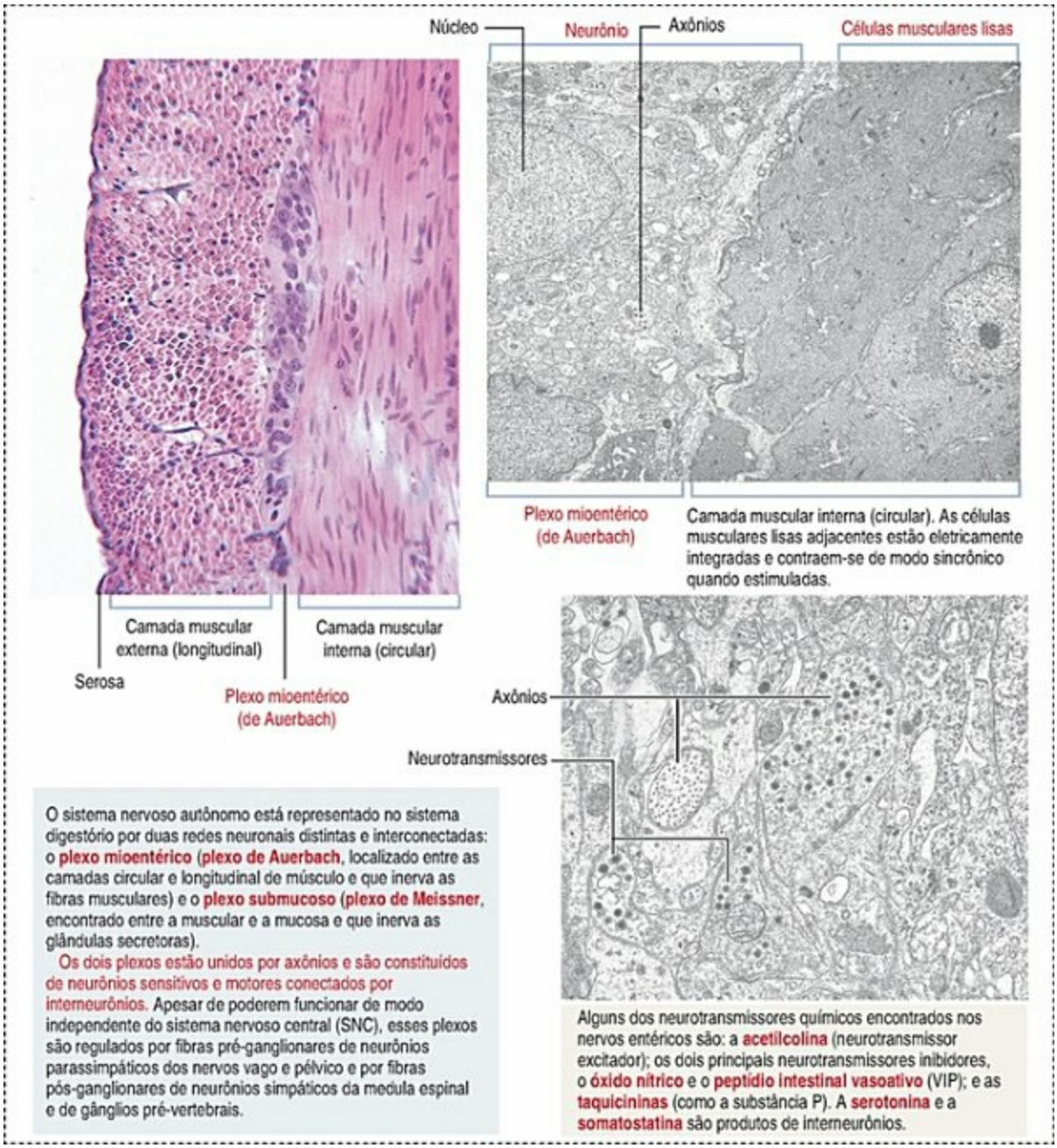


Figura 15-9 Inervação do sistema digestório

Neurônios e interneurônios dos plexos emitem axônios que se ramificam e formam as redes. Os plexos estão conectados ao SNA simpático e parassimpático extrínseco: os plexos de Auerbach e Meissner recebem **axônios pré-ganglionares** de **neurônios parassimpáticos** e **axônios pós-ganglionares** de **neurônios simpáticos**.

O sistema nervoso intrínseco, ou entérico, permite que o sistema digestório responda a estímulos locais e a sinais provenientes de nervos extrínsecos do SNA. As redes que integram o sistema nervoso autônomo, extrínseca e entérica, regulam e controlam (1) **as contrações peristálticas da muscular e os movimentos da muscular da mucosa** e (2) **as atividades secretoras das glândulas mucosas e submucosas**. A estimulação das **fibras nervosas parassimpáticas pré-ganglionares** (**colinérgicas**) da muscular **aumenta a motilidade** e a atividade secretora glandular. A estimulação das **fibras nervosas simpáticas pós-ganglionares** (**adrenérgicas**) das células musculares lisas **diminui a motilidade**.

ESÔFAGO

O esôfago é um tubo muscular que une a faringe ao estômago. Ele desce pelo tórax, atravessa o diafragma e entra no estômago. As contrações da muscular do esôfago empurram o alimento para baixo — em cerca de 2 segundos. Nessa velocidade, as mudanças de pressão e volume no interior do tórax são mínimas. Não ocorre interrupção da respiração nem da circulação cardiopulmonar.

A **mucosa** esofágica é constituída por um **epitélio estratificado pavimentoso** que cobre uma lâmina própria com numerosas papilas de tecido conjuntivo (Fig. 15-10). A **muscular da mucosa** está ausente na porção superior do esôfago, mas torna-se organizada perto do estômago. A mucosa e a submucosa do esôfago não distendido formam **pregas longitudinais** que dão ao lúmen um contorno irregular. À medida que o bolo alimentar desce pelo esôfago, as pregas desaparecem temporariamente, mas logo reaparecem por causa da retração das fibras elásticas da submucosa.

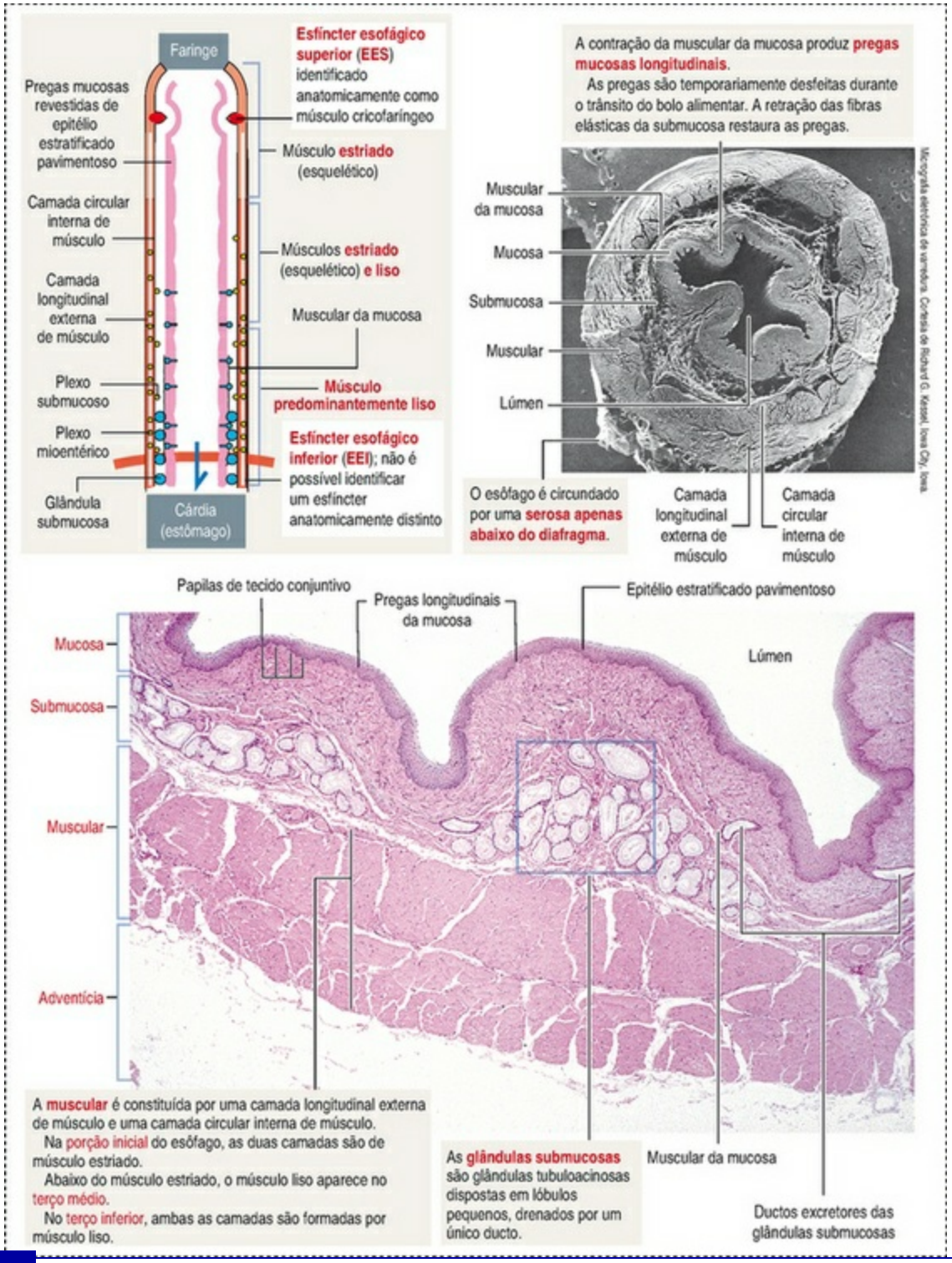


Figura 15-10 Esôfago

A **submucosa** contém uma rede de fibras elásticas e colágenas, além de muitos vasos sanguíneos pequenos. Na extremidade inferior do esôfago, os **plexos venosos submucosos** drenam para o sistema venoso sistêmico e para o sistema porta. Aumento na pressão do sistema porta, causado por doença hepática crônica, leva à dilatação dos plexos venosos submucosos e à formação de **varizes esofágicas**. A ruptura das varizes ou a ulceração da mucosa sobrejacente pode provocar uma hemorragia que verte para o esôfago e estômago, e causa vômitos com frequência (**hematêmese**).

No esôfago, há **glândulas mucosas** e **submucosas**. Sua função é produzir continuamente uma camada fina de muco que lubrifica a superfície do epitélio.

As **glândulas tubulares da mucosa**, restritas à lâmina própria, assemelham-se às glândulas cárdicas do estômago e são chamadas de **glândulas cárdicas do esôfago**.

As **glândulas tubuloacinosas da submucosa**, encontradas logo abaixo da muscular da mucosa, estão organizadas em pequenos lóbulos drenados por um único ducto (Fig. 15-10). Os ácinos são revestidos de dois tipos de células secretoras: **mucosa** e **serosa**, a última com grânulos de secreção que contêm lisozima.

A composição das camadas circular interna e longitudinal externa da **muscular** apresenta **variações que dependem da** parte analisada. No **terço superior** do esôfago, ambas as camadas são formadas de **músculo estriado**. No **terço médio**, **podem-se observar fibras musculares lisas internamente ao músculo estriado**. No **terço inferior**, ambas as camadas da muscular contêm **fibras musculares lisas**.

Significado clínico: mecanismo da deglutição e disfagia

O esôfago tem **dois esfíncteres**: (1) o **esfíncter esofagiano superior** (**EES**) anatômico, ou **esfíncter cricofaríngeo**, e (2) o **esfíncter esofagiano inferior** (**EEI**) funcional, ou **esfíncter gastroesofágico**. O **EEE participa do início da deglutição**, e o **EEI impede o refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago**.

Uma vez que o epitélio de revestimento estratificado pavimentoso do esôfago na **zona de transformação epitelial** pode ser substituído por epitélio colunar pouco resistente, o refluxo das secreções gástricas ácidas causa inflamação crônica (**esofagite de refluxo**) ou ulceração e dificuldade para deglutir (**disfagia**).

Nos indivíduos cujo hiato esofágico do diafragma não se fecha totalmente durante o desenvolvimento, o surgimento de **hérnia de hiato** permite que uma porção do estômago deslize para dentro da cavidade torácica. Na **hérnia hiatal por deslizamento**, o estômago projeta-se através do hiato do diafragma, normalmente ocupado pela parte inferior do esôfago. A esofagite de refluxo, na parte inferior do esôfago, e a ulcera péptica, na porção intratorácica do estômago, provocam dificuldade para engolir e sensação de bstrução na garganta. Essa condição, vista com frequência em pacientes por médicos de família, afeta sobretudo mulheres jovens e de meia-idade.

Os movimentos envolvidos na deglutição são coordenados por nervos provenientes dos troncos simpáticos cervical e torácico, que formam plexos na submucosa e entre as camadas interna e externa da muscular. As doenças que afetam esse sistema neuromuscular podem provocar espasmo muscular, dificuldade para deglutir e dor subesternal.

ESTÔMAGO

O estômago estende-se do esôfago até o duodeno. Na **junção gastroesofágica**, o epitélio muda de estratificado pavimentoso para simples colunar. A muscular da mucosa

do esôfago é contínua com a do estômago. Contudo, a submucosa não tem uma linha demarcatória evidente, e as glândulas da porção cárdica do estômago podem se estender sob o epitélio estratificado pavimentoso e entrar em contato com as glândulas cárdicas do esôfago.

A **função do estômago é homogeneizar e processar quimicamente o alimento semissólido deglutido**. Tanto as contrações da parede muscular do estômago quanto o ácido e as enzimas secretados pela mucosa gástrica contribuem para essa função. Assim que o alimento é transformado em líquido espesso, o quimo, ele é liberado gradualmente para o duodeno.

O estômago é dividido em quatro regiões: (1) o **cárdia**, uma zona de 2 a 3 cm de largura que circunda a abertura do esôfago; (2) o **fundo**, que se projeta para a esquerda da abertura do esôfago; (3) o **corpo**, uma região central extensa; e (4) o **antro pilórico** (do grego *pyloros*, porteiro), que termina no orifício gastroduodenal. Com base nas características da **motilidade**, o estômago pode ser dividido em **região oral**, que compreende o fundo e a parte superior do corpo, e relaxa durante a deglutição, e **região caudal**, que engloba a porção inferior do corpo e o antro, e participa da regulação do esvaziamento gástrico.

O estômago vazio exibe **pregas** mucosas cobertas de **fovéolas ou criptas gástricas** (Fig. 15-11). Uma **barreira de muco gástrico**, produzido pelas **células mucosas da superfície**, protege a superfície da mucosa. As células mucosas da superfície contêm grânulos apicais positivos para o PAS (ácido periódico-reagente de Schiff) e estão unidas umas às outras por meio de junções oclusivas apicais.

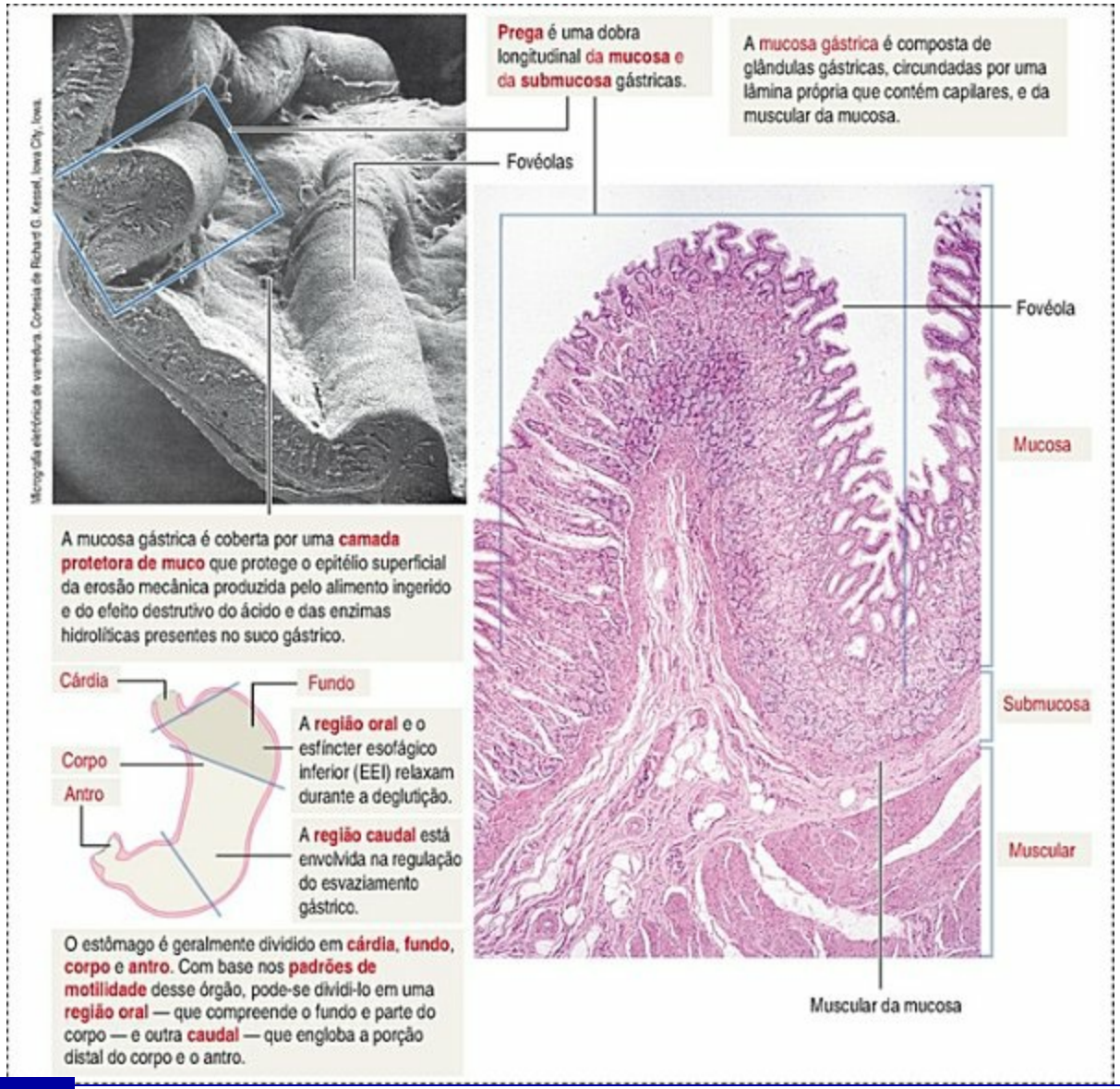


Figura 15-11 Estômago: pregas

Região do cárdia

As glândulas da região do cárdia são **tubulares**, têm **extremidade enovelada** e **abertura contínua com as fovéolas gástricas** (Fig. 15-12). As glândulas cárdicas são revestidas de epitélio secretor de muco.

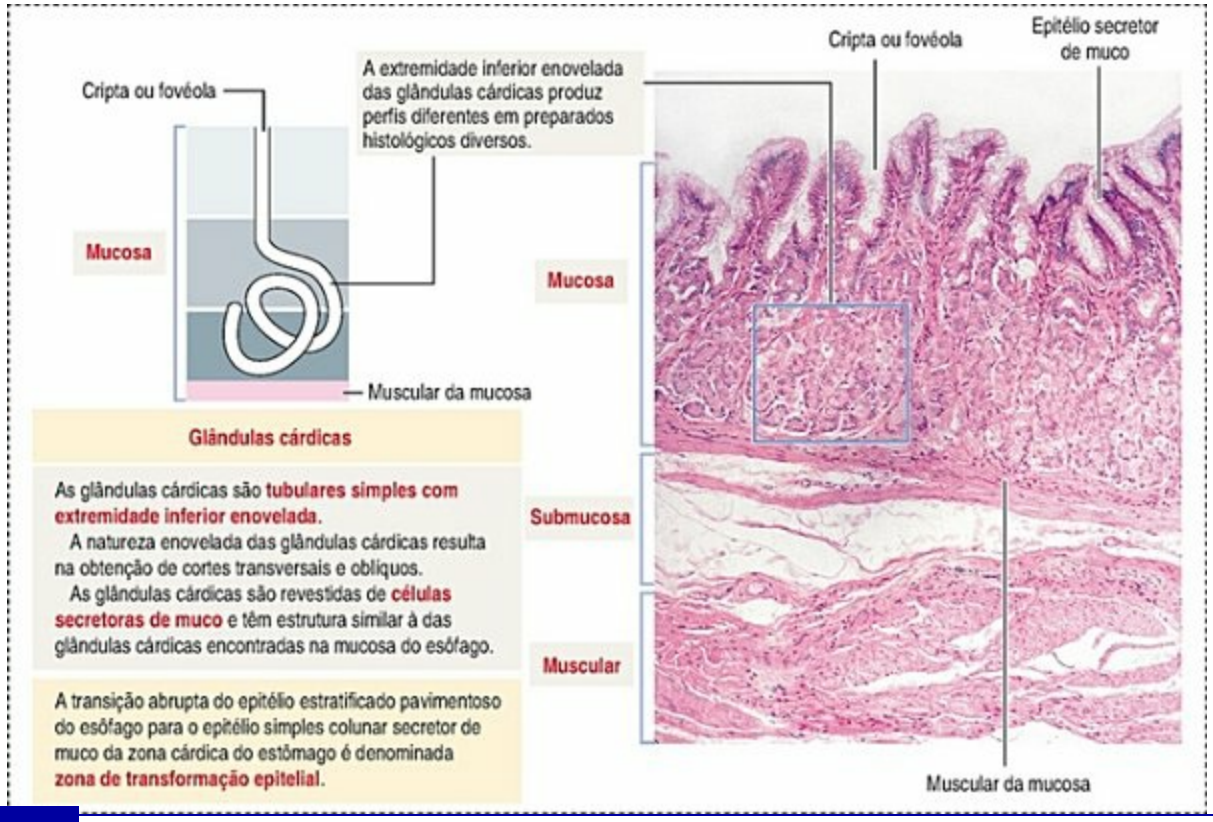


Figura 15-12 Estômago: região cárdica

Funções da glândula gástrica fúndica

As glândulas gástricas da região fundo-corpo (região fúndica) são as que mais contribuem para a formação do suco gástrico. Cerca de 15 milhões de glândulas desembocam em 3,5 milhões de fovéolas gástricas. Em uma única fovéola gástrica desembocam duas a sete glândulas gástricas fúndicas.

A glândula fúndica é composta de três regiões (Fig. 15-13): (1) a **cripta**, ou **fovéola**, revestida de células mucosas da superfície; (2) o **colo**, que contém células mucosas do colo, células-tronco mitoticamente ativas e células parietais; e (3) o **corpo**, que representa a maior parte do comprimento da glândula. As porções superior e inferior do corpo têm diferentes tipos de células de revestimento.

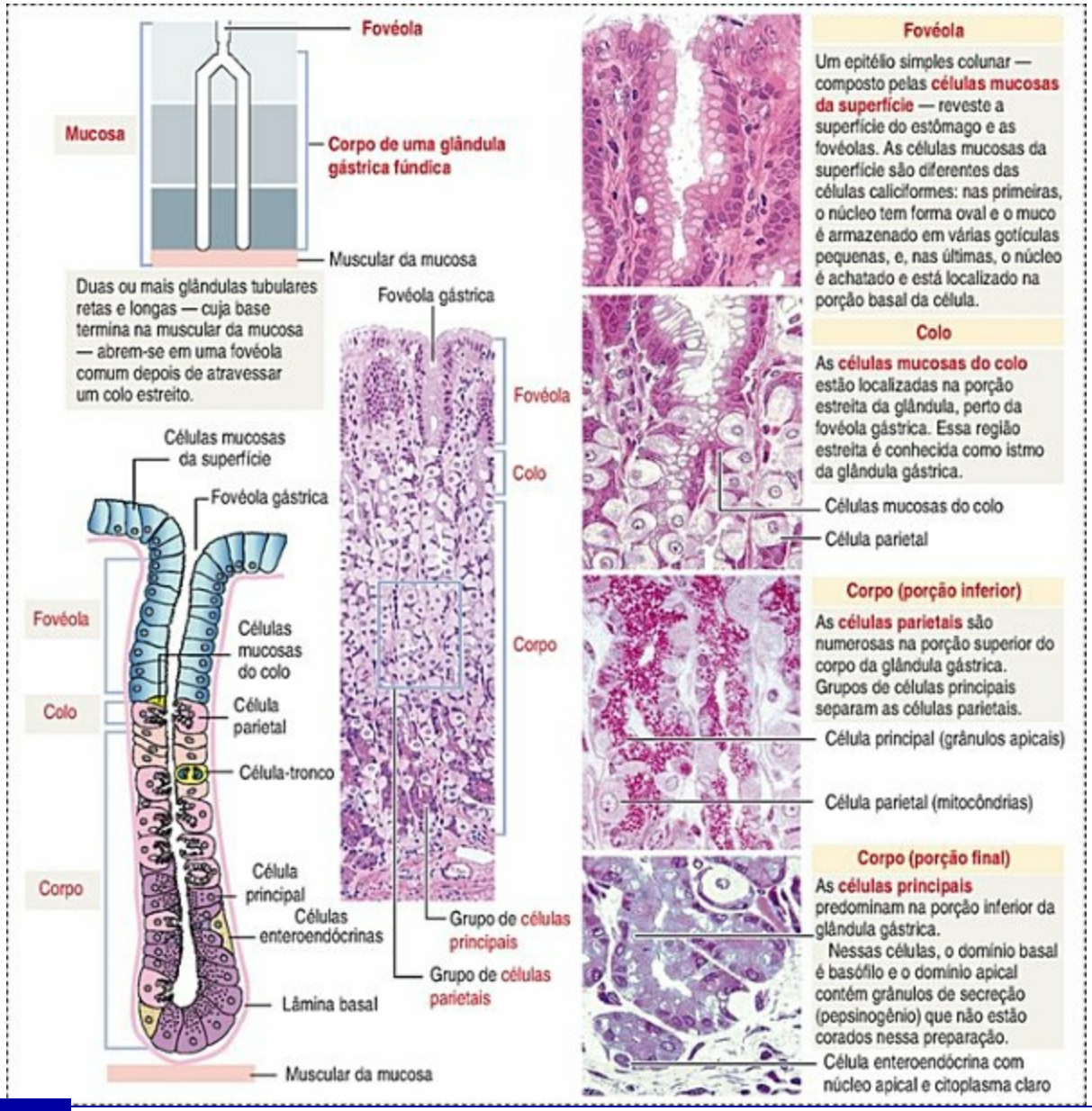


Figura 15-13 Estômago: glândula gástrica fúndica

Há células mucosas que revestem a superfície da mucosa gástrica e das fovéolas gástricas (Fig. 15-14; veja também a Fig. 15-13).

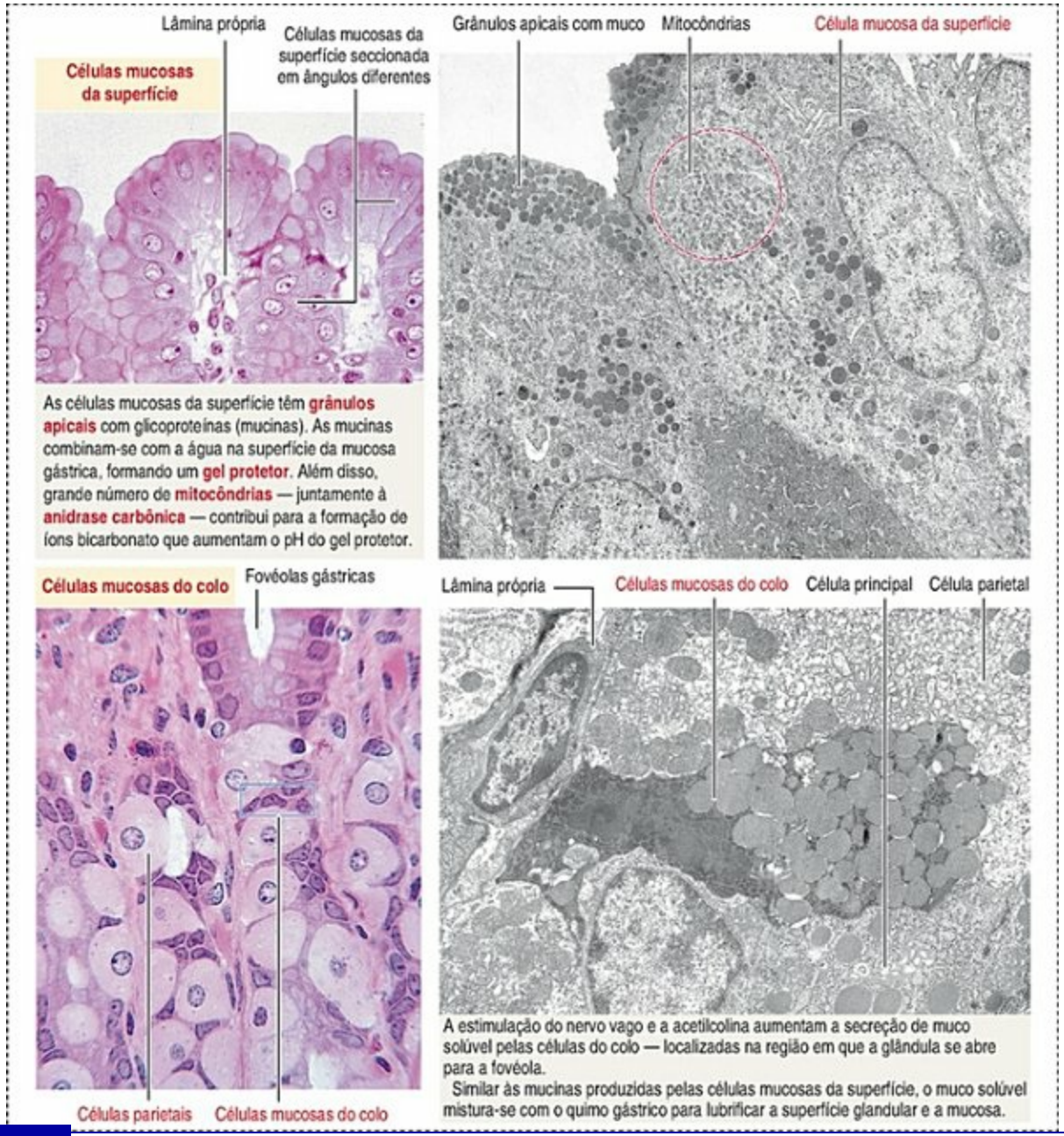


Figura 15-14 Glândula gástrica: células da superficie e do colo

As glândulas gástricas fúndicas possuem cinco tipos principais de células: (1) **células mucosas do colo** (Fig. 15-13), (2) **células principais** (**células pépticas**), (3) **células parietais** (**células oxínticas**), (4) **células-tronco** e (5) **células gastroenteroendócrinas** (denominadas também **células enterocromafins** por causa de sua afinidade tintorial por sais do ácido crômico).

A porção superior do corpo da glândula fúndica contém grande quantidade de células parietais. As células principais e as células gastroenteroendócrinas predominam na porção inferior (Fig. 15-13).

A mucosa fúndica tem dois tipos de células produtoras de muco (Fig. 15-14): (1) as **células mucosas da superfície** que revestem a fovéola e (2) as **células mucosas do colo** encontradas na região em que a glândula gástrica desemboca na fovéola. Ambas as células produzem mucinas, glicoproteínas com alto peso molecular. A camada de muco contém 95% de água e 5% de mucinas, forma um gel insolúvel que adere à superfície da

mucosa gástrica e cria uma barreira protetora de muco de 100 μm de espessura. Essa camada protetora espessa de muco aprisiona **íons bicarbonato** e, em razão do pH alcalino, neutraliza o microambiente adjacente à região apical das células mucosas da superfície.

Os íons Na^+, K^+ e Cl^- também fazem parte da barreira protetora de muco. Os pacientes com vômitos crônicos ou que se submetem à aspiração contínua do suco gástrico necessitam repor intravenosamente NaCl, dextrose e K^+ para impedir o aparecimento de acidose metabólica e hipocalemia.

As **células principais** (Fig. 15-15) predominam no terço inferior da glândula gástrica fúndica, **estão ausentes nas glândulas cárdicas e raramente são encontradas nas glândulas pilóricas**. As células principais têm estrutura similar à das células zimogênicas do pâncreas exócrino: a região basal do citoplasma contém retículo endoplasmático granuloso extenso. Grânulos de secreção com pepsinogênio (**grânulos de zimogênio**) são observados na região apical da célula. O **pepsinogênio**, uma proenzima armazenada nos grânulos de zimogênio, é liberado no lúmen da glândula e no ambiente ácido do estômago, e é convertido em **pepsina**, uma enzima proteolítica capaz de digerir a maioria das proteínas. A exocitose do pepsinogênio é rápida e estimulada pela alimentação (após um período de jejum).

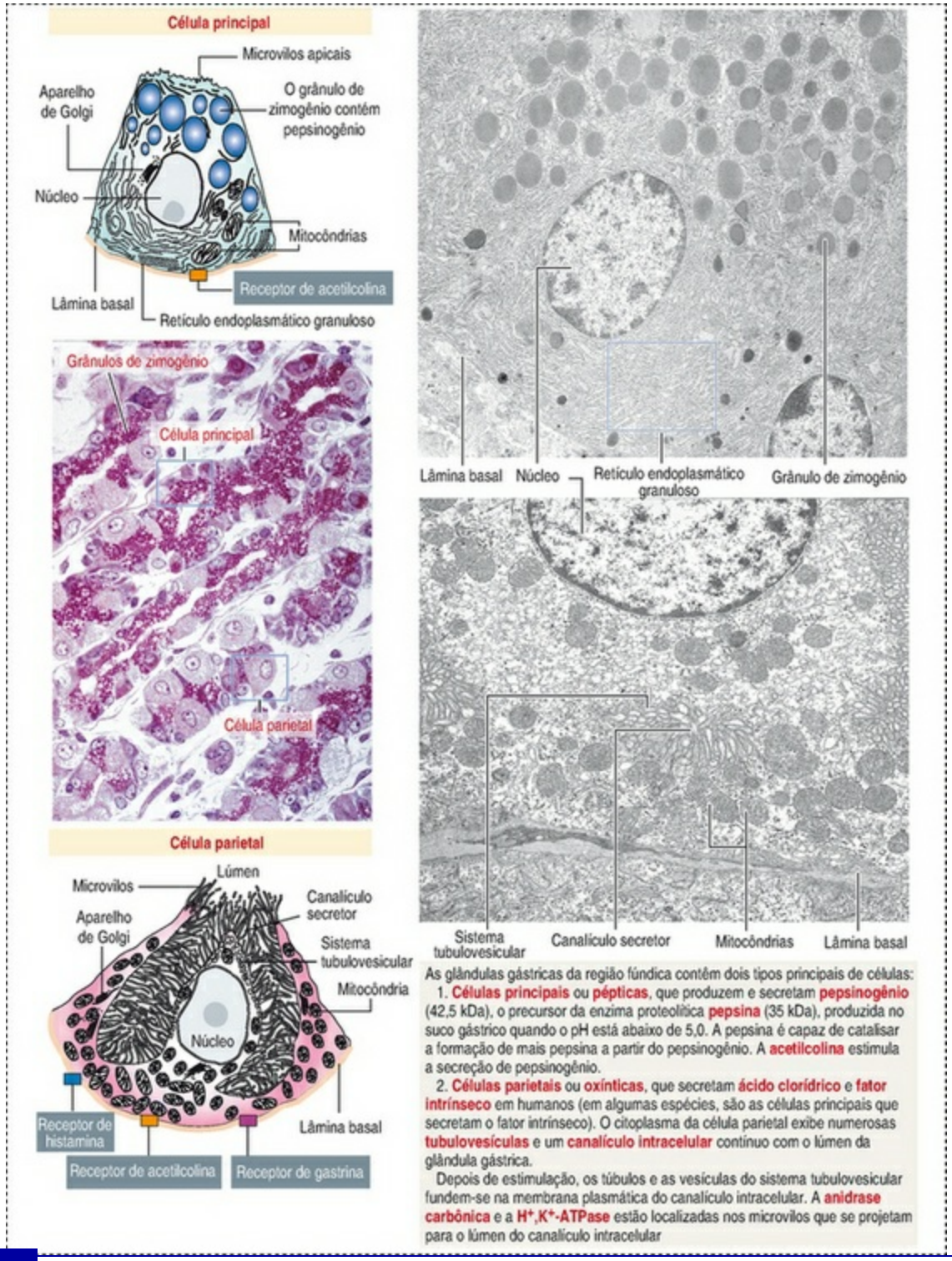


Figura 15-15 Glândula gástrica: células principais e parietais

As **células parietais** predominam perto do colo e no segmento superior da glândula gástrica fúndica e estão unidas às células principais por complexos juncionais. As células parietais produzem o **ácido clorídrico** do suco gástrico e o **fator intrínseco**, uma glicoproteína que se liga à vitamina B_{12}. No estômago, a vitamina B_{12} liga-se ao fator intrínseco, uma proteína transportadora. No intestino delgado, o complexo vitamina B_{12}-fator intrínseco liga-se ao receptor do fator intrínseco localizado na superfície de enterócitos do íleo e é transportado para o fígado pela circulação portal.

A **gastrite autoimune** é causada por autoanticorpos contra a ATPase dependente

de H^+ e K^+ destruindo as células parietais e o fator intrínseco. A destruição das células parietais leva à redução do ácido clorídrico no suco gástrico (**acloridria**) e há deficiência na síntese de fator intrínseco. A consequente deficiência de vitamina B_{12} causa redução na formação de eritrócitos na medula óssea, levando a uma condição conhecida como **anemia perniciosa**. O exame do sangue do indivíduo com anemia perniciosa revela **anemia megaloblástica**, que se caracteriza por **eritrócitos macrocíticos** e **neutrófilos grandes e polissegmentados** (Cap. 6, Sangue e Hematopoese).

As células parietais apresentam três características distintivas (Fig. 15-15): (1) **grande quantidade de mitocôndrias**, que ocupam cerca de 40% do volume da célula e fornecem o trifosfato de adenosina (ATP) necessário para bombear **íons H^+** para o lúmen do canalículo intracelular; (2) **canalículo intracelular**, revestido de numerosos **microvilos**, formado pela invaginação da superfície apical da célula e contínuo com o lúmen da glândula gástrica; e (3) **sistema tubulovesicular rico em ATPase dependente de H^+ e K^+**. Esse sistema distribui-se ao longo dos canalículos secretores durante o estado de repouso da célula parietal.

Depois de estimulação, o sistema tubulovesicular funde-se na membrana do canalículo secretor e numerosos microvilos projetam-se para o espaço canalicular. A fusão das membranas aumenta a quantidade de ATPase dependente de H^+ e K^+ e expande o canalículo intracelular. A ATPase dependente de H^+ e K^+ representa cerca de 80% do teor de proteína da membrana plasmática dos microvilos.

Secreção de ácido clorídrico pelas células parietais

As células parietais produzem uma secreção ácida (pH 0,9 a 2,0) rica em ácido clorídrico e com concentração de íons H^+ um milhão de vezes maior que a do sangue (Fig. 15-16). A liberação de íons H^+ e Cl^- pela célula parietal envolve a fusão das membranas do sistema tubulovesicular com as do canalículo intracelular.

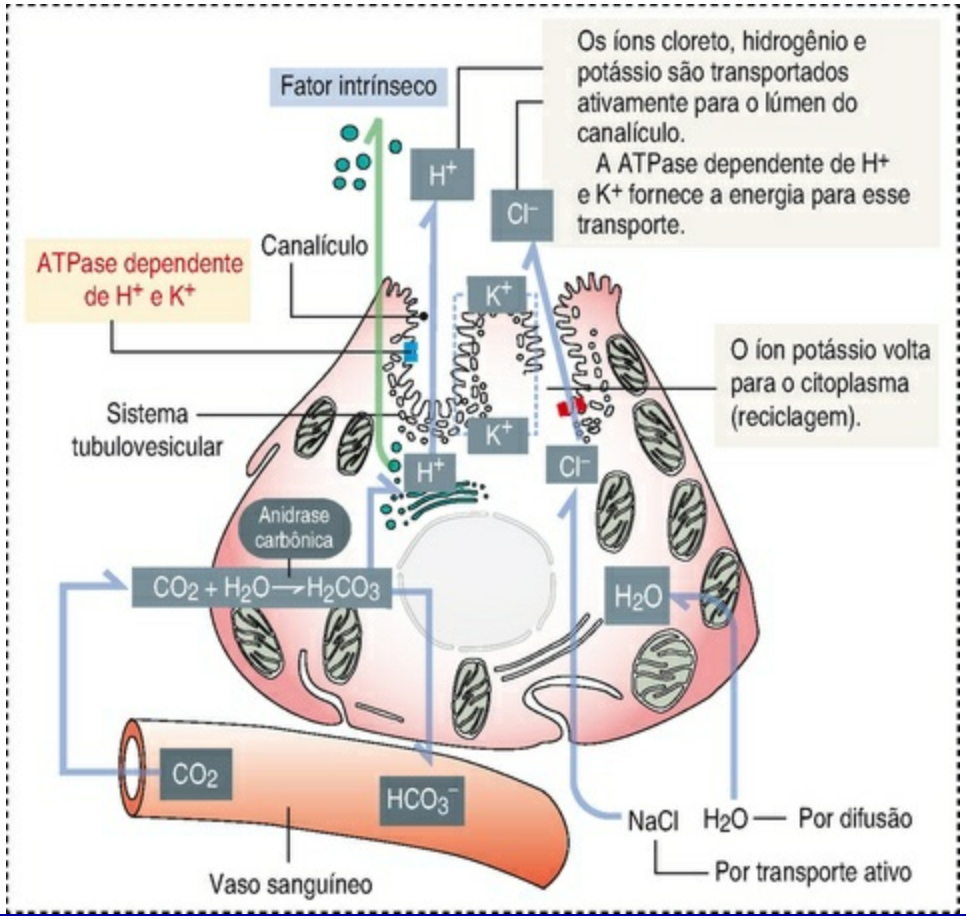


Figura 15-16 Secreção de ácido clorídrico pelas células parietais

O mediador parassimpático **acetilcolina** e o peptídio **gastrina**, produzido pelas células enteroendócrinas do antro pilórico, estimulam as células parietais a secretar HCl (Fig. 15-19). A acetilcolina também estimula a liberação de gastrina. A **histamina** potencializa os efeitos da acetilcolina e da gastrina sobre a secreção da célula parietal depois de se ligar ao **receptor H_2 de histamina**. A histamina é produzida pelas **células semelhantes às células enterocromafins** (**ECL**) no interior da lâmina própria que circunda as glândulas gástricas. A **cimetidina** é um antagonista do receptor H_2 e age inibindo a secreção ácida dependente de histamina.

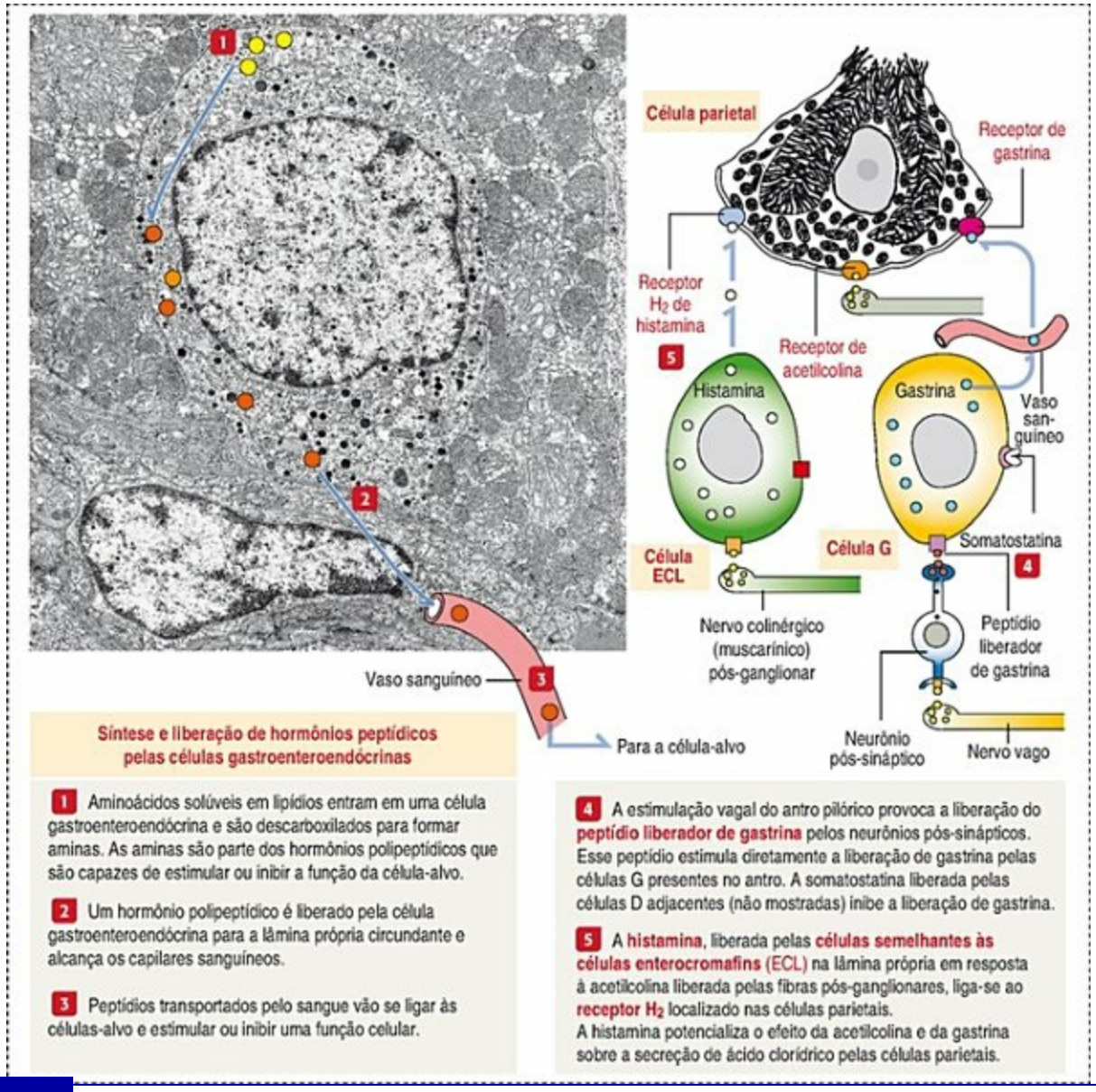


Figura 15-19 Célula G (antro pilórico)

A ATPase dependente de H^+ e K^+ facilita a troca de H^+ e K^+. O Cl^- e o Na^+ (derivados da dissociação do NaCl) são transportados ativamente para o lúmen do canalículo intracelular, levando à produção de HCl. Os íons K^+ e o Na^+ são reciclados para dentro da célula por bombas distintas, logo que o H^+ ocupa seu lugar. O **omeprazol**, que tem afinidade de ligação pela ATPase dependente de H^+ e K^+, inativa a secreção ácida e é um agente eficaz no tratamento da úlcera péptica.

A **água** entra na célula por osmose — por causa da secreção de íons para o interior do canalículo — e dissocia-se em H^+ e íons hidroxila (OH^-). O **dióxido de carbono**, que entra na célula vindo do sangue ou é formado durante o metabolismo da célula, combina-se com a OH^-, formando **ácido carbônico** na presença de **anidrase carbônica**. O ácido carbônico dissocia-se em **íons bicarbonato** (HCO_3^-) e **íons hidrogênio**. O HCO_3^- difunde-se para fora da célula e segue para o sangue, onde é responsável pelo aumento do pH do plasma sanguíneo durante a digestão.

Significado clínico: infecção por *Helicobacter pylori*

É conveniente considerar que o suco gástrico é formado por uma combinação de duas secreções diferentes: (1) um **gel mucoso protetor alcalino**, produzido pelas células mucosas da superfície e pelas células mucosas do colo; e (2) HCl e pepsina, dois **componentes potencialmente agressivos e derivados das células parietais e principais**. O componente protetor é **constitutivo**, uma vez que está sempre presente. O componente agressivo é **facultativo** porque os níveis de ácido clorídrico e de pepsina se elevam acima dos níveis basais após a ingestão de alimentos.

A camada espessa de muco gástrico viscosa e altamente glicosilada — produzida pelas células mucosas da superfície e pelas células mucosas do colo — mantém o pH neutro nas superfícies das células epiteliais do estômago. Além disso, as células mucosas da superfície ricas em mitocôndrias (Fig. 15-14) produzem íons HCO_3^- que se difundem para o gel mucoso da superfície. Lembre-se da importância clínica do Na^+, do K^+ e do Cl^-, que estão presentes na barreira mucosa protetora e no suco gástrico durante os vômitos crônicos (rever as funções da glândula gástrica).

Os íons HCO_3^-, produzidos pelas células parietais, entram nos capilares fenestrados da lâmina própria. Parte dos íons HCO_3^- difunde-se para dentro da camada de muco e neutraliza o pH baixo criado pelo HCl do lúmen gástrico nas proximidades das células mucosas da superfície (Fig. 15-17).

Entretanto, a camada de muco que reveste o epitélio gástrico, sobretudo o epitélio do **antro pilórico**, é o local no qual a bactéria flagelada *Helicobacter pylori* reside a despeito do ambiente hostil.

Essa bactéria sobrevive e replica-se no lúmen gástrico, e sua presença foi associada a **úlceras pépticas ácidas** e ao **adenocarcinoma do estômago**.

A patogênese da bactéria *H. pylori* é composta por três fases (Fig. 15-18):

1. Uma **fase ativa**, na qual as bactérias móveis aumentam o pH gástrico, produzindo **amônia** por meio da ação da **urease**.
2. Uma **fase estacionária**, que consiste na fixação das bactérias em **receptores que contêm fucose** e estão localizados na superfície das células mucosas da superfície da região pilórica. A fixação das *H. pylori* resulta na produção de **proteases citotóxicas** que garantem a essas bactérias um suprimento de nutrientes provenientes das células mucosas da superfície e também atraem leucócitos. A produção de amônia e as proteases citotóxicas estão relacionadas com o desenvolvimento de úlceras pépticas da mucosa do piloro.
3. Durante a **fase de colonização**, a bactéria *H. pylori* desprende-se dos receptores que contêm fucose localizados no epitélio superficial, aumentam em número por meio de

replicação dentro da camada de muco e permanecem presas às glicoproteínas que contêm ácido siálico. Apesar da renovação rápida das células gástricas secretoras de muco, a bactéria *H. pylori* evita ser eliminada com as células epiteliais mortas, produzindo urease e exibindo grande motilidade.

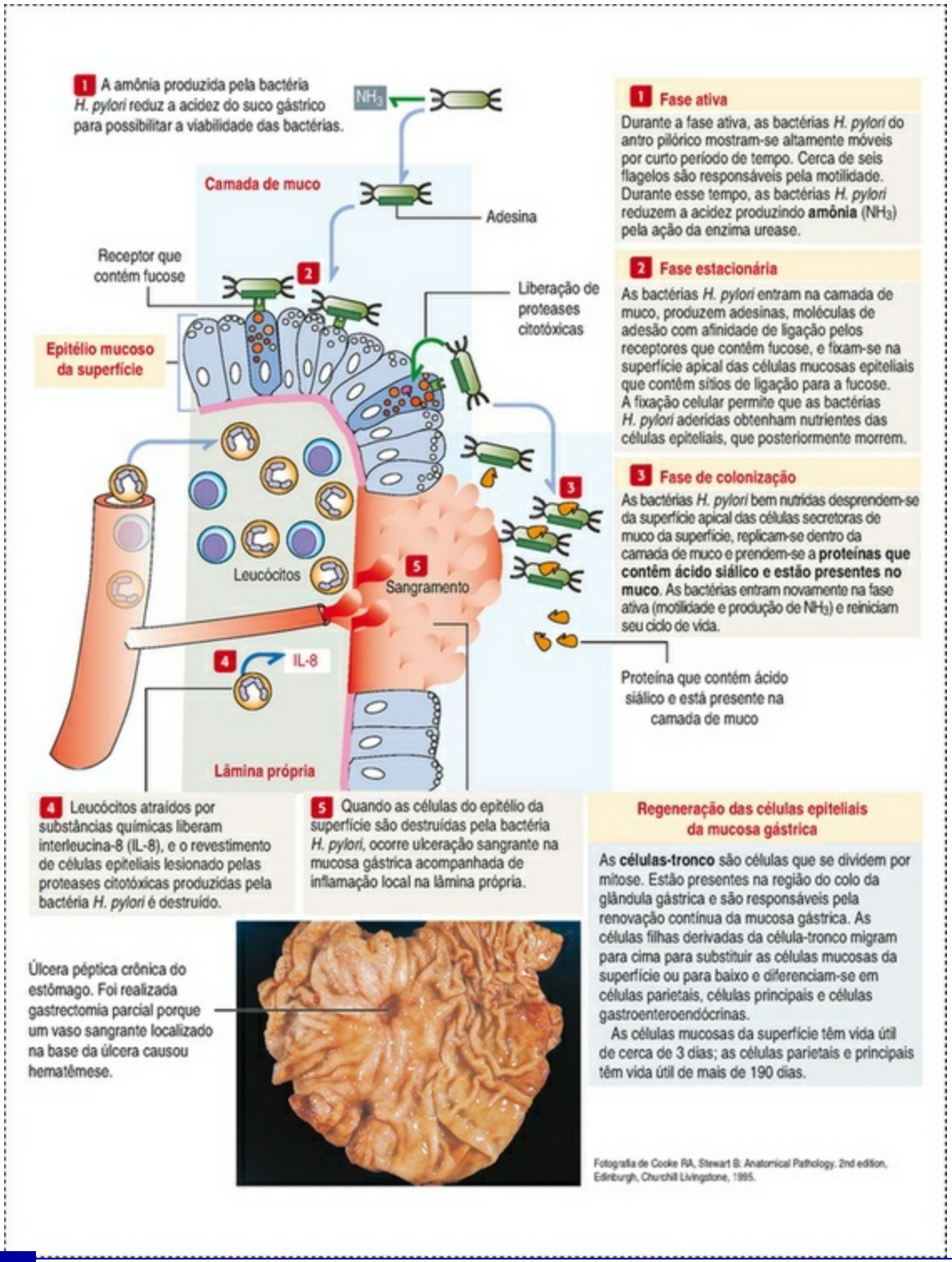


Figura 15-18 *Helicobacter pylori*, inflamação gástrica crônica e úlceras

Cerca de 20% da população está infectada com *H. pylori* por volta dos 20 anos de vida. A incidência da infecção aumenta para aproximadamente 60% por volta dos 60 anos.

A maioria dos indivíduos infectados é asssintomática. Evidências crescentes da origem infecciosa da doença péptica ácida e da gastrite crônica levaram à implantação de terapia antibiótica para todos os pacientes com úlcera que apresentavam infecção pela bactéria *H. pylori*. Os sintomas clínicos são dor estomacal súbita, intensa e persistente (que alivia com alimentos e medicamentos antiácidos), **hematêmese** (vômito com sangue) ou **melena** (fezes com raias de sangue escuro ou enegrecidas). Os exames de sangue para detectar anticorpos contra a bactéria *H. pylori* e os testes respiratórios com ureia marcada são métodos diagnósticos eficazes. O tratamento geralmente consiste em uma combinação de antibióticos com supressores da ATPase dependente de H^+ e K^+ e protetores da mucosa gástrica.

Mais recentemente, a atenção foi voltada para as adesinas e para os receptores que contêm fucose como possíveis alvos da ação farmacológica. O objetivo é prevenir a ligação das bactérias patogênicas durante o uso de antibióticos, porém sem interferir na flora bacteriana endógena.

Células gastroenteroendócrinas

A função do sistema digestório é regulada por **hormônios peptídicos**, produzidos pelas células gastroenteroendócrinas, e por **mediadores neuroendócrinos**, elaborados por neurônios.

Os hormônios peptídicos são sintetizados pelas células gastroenteroendócrinas dispersas por toda a mucosa desde o estômago até o colo. A população de células gastroenteroendócrinas é tão grande que o segmento gastrointestinal é considerado o **maior órgão endócrino do corpo**.

As células gastroenteroendócrinas são membros do **sistema APUD** (***amine precursor uptake and decarboxylation***), assim chamado por causa da propriedade de **captação e descarboxilação dos precursores amínicos** dos aminoácidos (Fig. 15-19). Uma vez que nem todas as células acumulam precursores amínicos, a designação APUD foi substituída por **DNES** (***diffuse neuroendocrine system***; sistema neuroendócrino difuso).

Os mediadores neuroendócrinos são liberados em terminações nervosas. A **acetilcolina** é liberada nas terminações de nervos colinérgicos pós-ganglionares. O **peptídio liberador de gastrina** é liberado por neurônios pós-sinápticos ativados pela estimulação do nervo vago (Fig. 15-19).

Os hormônios peptídicos produzidos pelas células endócrinas gastrintestinais têm as seguintes funções gerais: (1) regulação da água, do metabolismo dos eletrólitos e da secreção de enzimas; (2) regulação da motilidade gastrointestinal e do crescimento das mucosas; e (3) estimulação da liberação de outros hormônios peptídicos.

Estudaremos aqui os seis principais hormônios peptídicos gastrintestinais: **secretina**, **gastrina**, **colecistocinina** (**CCK**), **peptídio insulinotrópico dependente**

de glicose, **motilina** e **grelina**.

A **secretina** foi o primeiro hormônio peptídico descoberto (em 1902). É liberada por células das **glândulas intestinais no duodeno** (**glândulas de Lieberkühn**) quando o conteúdo gástrico entra no duodeno. A secretina estimula a liberação de **líquidos** e de **bicarbonato pancreático e duodenal** (**glândulas de Brunner**) **para controlar a secreção ácida do estômago** (efeito antiácido) e regular o pH do conteúdo duodenal. Juntamente à CCK, ela estimula o crescimento do pâncreas exócrino. Além disso, a **secretina** (e a acetilcolina) **estimula as células principais para que secretem pepsinogênio** e **inibe a liberação de gastrina** para reduzir a secreção de HCl no estômago.

A **gastrina** é produzida pelas **células G** localizadas no antro pilórico. Foram descritas três formas de gastrina: **gastrina pequena**, ou **G_{17}** (que contém 17 aminoácidos), **gastrina grande**, ou **G_{34}** (que contém 34 aminoácidos), e **minigastrina**, ou **G_{14}** (que é constituída de 14 aminoácidos). As células G produzem basicamente G_{17}. A mucosa duodenal dos humanos contém células G que produzem principalmente G_{34}. O mediador neuroendócrino chamado de **peptídio liberador de gastrina** regula a liberação de gastrina. A **somatostatina**, produzida pelas **células D** adjacentes, inibe a liberação de gastrina (Fig. 15-19).

A principal função da gastrina é estimular a produção de ácido clorídrico pelas células parietais. Ela também pode ativar a CCK a fim de estimular a contração da vesícula biliar. **A gastrina tem um efeito trófico sobre a mucosa** dos intestinos delgado e grosso e sobre a região fúndica do estômago.

A gastrina estimula o crescimento das **células ECL** do estômago. A hipersecreção contínua de gastrina causa hiperplasia das células ECL. As células ECL produzem histamina pela descarboxilação da histidina. A histamina liga-se ao **receptor H_2 da histamina** localizado nas **células parietais** para **potencializar o efeito da gastrina e da acetilcolina sobre a secreção de HCl** (Fig. 15-19). Os fármacos que bloqueiam os receptores H_2 da histamina (como a cimetidina [Tagamet^{Ò}] e a ranitidina [Zantac^{Ò}] são inibidores eficazes da secreção ácida.

A **CCK** é produzida no duodeno; estimula a **contração da vesícula biliar** e o **relaxamento do músculo esfíncter da ampola hepatopancreática** (**esfíncter de Oddi**) quando o quimo, rico em proteínas e gorduras, entra no duodeno.

O **peptídio insulinotrópico dependente de glicose** (**GIP**), antigamente chamado de **peptídio inibidor gástrico**, é produzido no duodeno. O GIP estimula a liberação de insulina (**efeito insulinotrópico**) quando é detectada glicose no intestino delgado.

A **motilina** é liberada ciclicamente (a cada 90 minutos) pela parte superior do intestino delgado durante o jejum e estimula a motilidade gastrointestinal. Um **mecanismo de controle neural** regula a liberação da motilina.

A **grelina** é produzida no estômago (na região do fundo). Liga-se a seu receptor

presente nas **células secretoras de hormônio de crescimento da parte anterior da hipófise** e, dessa forma, estimula a secreção do hormônio de crescimento. Os níveis plasmáticos de grelina aumentam durante o jejum e desencadeiam a sensação de fome ao agir sobre os centros hipotalâmicos da alimentação.

Os níveis plasmáticos de grelina estão elevados nos pacientes com a **síndrome de Prader-Willi** (causada por alteração no *imprinting genômico* — gene marcado bioquimicamente com informações sobre sua origem parental; veja a seção sobre epigenética no Cap. 20, Espermatogênese). Essa síndrome caracteriza-se por hipotonia grave e dificuldades de alimentação no início da infância, seguidas de obesidade e apetite incontrolável, hipogonadismo e infertilidade.

Significado clínico: síndrome de Zollinger-Ellison

Os pacientes com tumores secretores de gastrina (**gastrinomas**, ou **síndrome de Zollinger-Ellison**) exibem hiperplasia e hipertrofia da região fúndica do estômago e secreção ácida elevada independentemente da alimentação. As complicações dos gastrinomas são **ulceração gástrica fulminante** (**úlcera perfurante**), **diarreia** (causada pelo efeito inibidor da gastrina sobre a absorção intestinal de água e eletrólitos), **esteatorreia** (causada pela inativação da lipase pancreática determinada pelo pH baixo) e **hipocalemia**.

Glândulas pilóricas

As glândulas pilóricas diferem das glândulas cárdicas e fúndicas nas seguintes estruturas: (1) as criptas, ou fovéolas, gástricas são mais profundas e estendem-se até a metade da profundidade da mucosa; e (2) as glândulas pilóricas têm lúmen maior e são altamente ramificadas (Fig. 15-20).

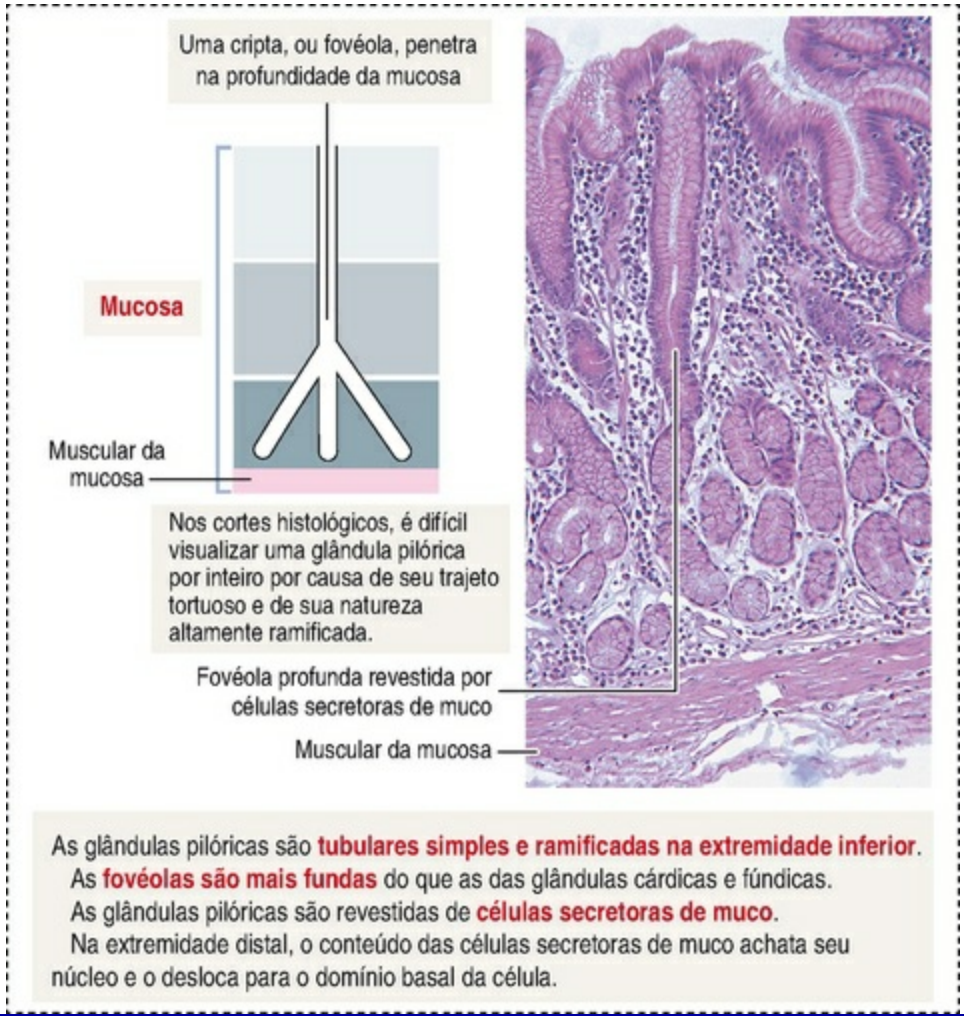


Figura 15-20 Região pilórica do estômago

A célula epitelial em maior quantidade na glândula pilórica é a célula secretora de muco, que se assemelha à célula mucosa do colo encontrada nas glândulas fúndicas. A maioria das células contém grânulos de muco pálidos e grandes, bem como grânulos de secreção com **lisozima**, uma enzima lítica bacteriana. Às vezes, células parietais podem ser encontradas nas glândulas pilóricas. As células enteroendócrinas, sobretudo as **células G secretoras de gastrina**, aparecem em grande quantidade na região do antro pilórico. Nódulos linfáticos podem ser vistos na lâmina própria.

Mucosa, submucosa e muscular do estômago

Completaremos nosso estudo ressaltando alguns detalhes estruturais e funcionais da mucosa, da submucosa e da muscular do estômago.

A **mucosa** é constituída por tecido conjuntivo frouxo, denominado **lâmina própria**, que circunda as glândulas gástricas (cárdicas, fúndicas e pilóricas). Há predomínio de fibras reticulares e colágenas na lâmina própria, e as fibras elásticas são raras. Os componentes celulares da lâmina própria englobam fibroblastos, linfócitos, mastócitos, eosinófilos e alguns plasmócitos. A muscular da mucosa pode projetar cordões finos de células musculares para dentro da mucosa para facilitar a liberação das secreções das

glândulas.

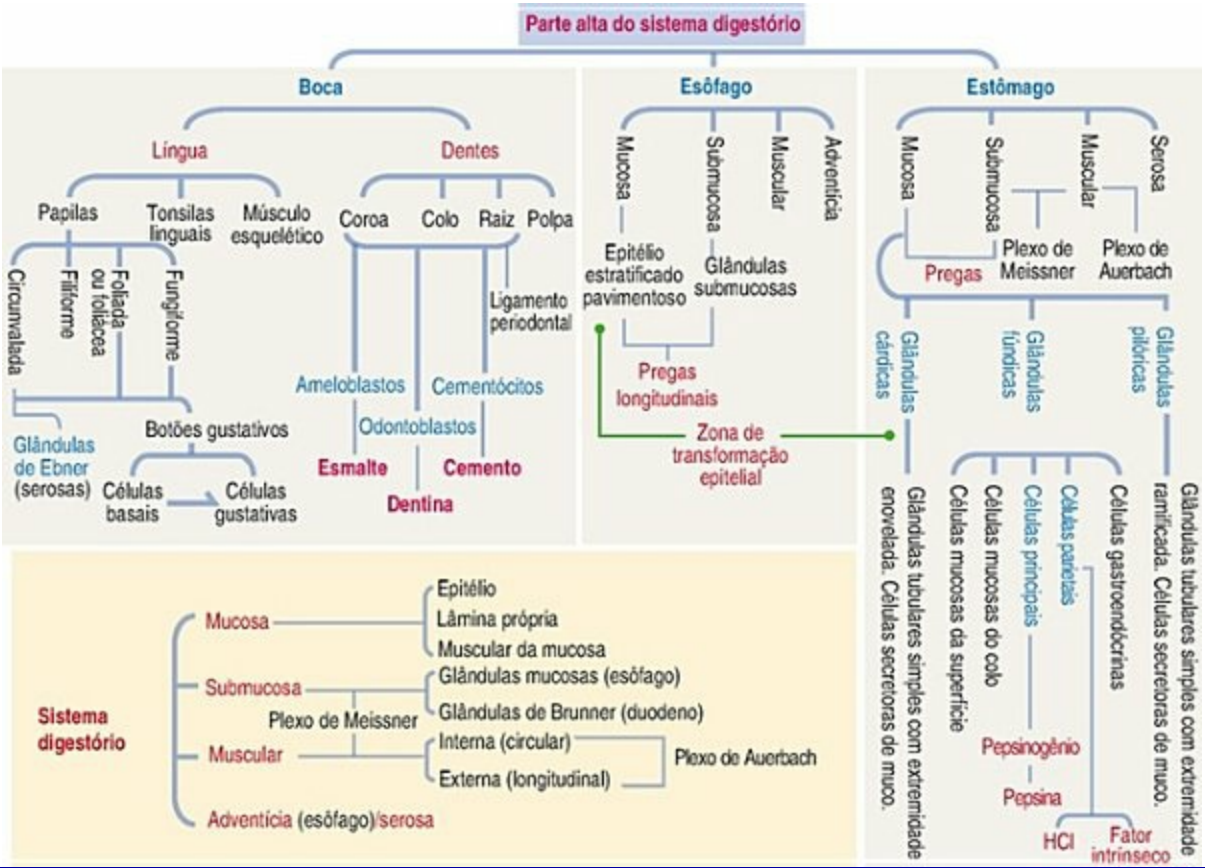
A **submucosa** é constituída por tecido conjuntivo denso irregular com grande quantidade de fibras colágenas e elásticas. Observa-se grande número de arteríolas, plexos venosos e linfáticos e, também, os corpos celulares e as fibras nervosas do **plexo submucoso de Meissner**.

A **muscular** (ou **muscular externa**) do estômago é constituída por três camadas mal definidas de músculo liso com orientação circular, oblíqua e longitudinal. Na parte distal do antro pilórico, a camada muscular circular espessa-se para formar o **músculo esfíncter do piloro**, que tem formato anular.

A contração da muscular está sob o controle dos plexos nervosos autônomos localizados entre as camadas musculares (plexo mioentérico de Auerbach).

Com base nas funções de motilidade, o estômago pode ser dividido em duas regiões principais: a **porção oral** (do latim *os* [plural, *ora*], boca; *ad*, para; em direção à boca), que corresponde à região do fundo e parte do corpo, e a **porção caudal** (do latim *cauda*, cauda; *ad*, para; em direção à cauda), compreendendo o corpo distal e o antro (Fig. 15-11). Durante a deglutição, a região oral do estômago e o esfíncter inferior do esôfago relaxam para acomodar o material ingerido. O tônus da muscular ajusta-se ao volume do órgão sem que ocorra aumento da pressão intraluminal.

A contração da região caudal do estômago mistura e empurra o conteúdo gástrico em direção à junção gastroduodenal. A maior parte do conteúdo sólido é empurrada de volta (**retropropulsão**) para a porção principal do corpo do estômago por causa do fechamento do antro distal. Os líquidos são removidos do estômago mais rapidamente. A retropropulsão provoca a mistura e a dissociação mecânica das partículas sólidas. Quando o suco gástrico entra no duodeno, as ondas peristálticas que seguem da região oral para a caudal do estômago empurram o conteúdo de modo coordenado com o relaxamento do músculo esfíncter do piloro.



Mapa conceitual | Parte Alta do Sistema Digestório

Conceitos essenciais | Parte Alta do Sistema Digestório

• **Boca ou cavidade oral**. A boca é a porta de entrada para o sistema digestório. Suas funções são ingestão, digestão parcial e lubrificação do alimento ou bolo alimentar. A boca compreende os lábios, as gengivas, o palato duro, o palato mole e a úvula.

Os **lábios** são compostos de três regiões: (1) região cutânea (pele fina; epitélio estratificado pavimentoso ceratinizado com folículos pilosos, glândulas sudoríparas e glândulas sebáceas); (2) região vermelha (revestida de epitélio estratificado pavimentoso apoiado em tecido conjuntivo altamente vascularizado e em músculo esquelético); (3) região mucosa, contínua com a mucosa das bochechas e com as gengivas.

O revestimento epitelial das **gengivas** é similar ao da região vermelha dos lábios. A lâmina própria prende-se no periósteo dos processos alveolares da maxila e mandíbula. Não há submucosa nem glândulas.

O **palato duro** é revestido de epitélio estratificado pavimentoso ceratinizado. As fibras colágenas da submucosa prendem a mucosa ao periósteo do palato duro.

O **palato mole** e a **úvula** são revestidos de epitélio estratificado pavimentoso não ceratinizado que se estende para o interior da orofaringe.

• **Língua**. A superfície dorsal da língua é coberta por epitélio estratificado pavimentoso não ceratinizado que se apoia em uma lâmina própria associada a um eixo de músculo esquelético. A superfície dorsal da língua contém **papilas linguais**, que são de quatro tipos: (1) **papilas filiformes**, as mais abundantes; é o único tipo de papila que não tem botões gustativos; (2) **papilas fungiformes;** (3) **papilas circunvaladas** (associadas às glândulas serosas ou glândulas de Ebner); (4) **papilas foliadas** (muito pouco desenvolvidas nos humanos).

Os **botões gustativos** são formados de células receptoras do gosto, células de suporte (células gustativas

imaturas) e células gustativas precursoras (células basais). Substâncias **gustativas** (*tastants*, em inglês) (doce, azedo, amargo, salgado e saboroso) entram através do poro gustativo e fixam-se em receptores gustativos (presentes nos microvilos apicais das células receptoras do gosto) ligados a uma proteína G. Mudanças iônicas no interior das células gustativas provocam despolarização ou hiperpolarização. O aumento do Ca^{2+} intracelular desencadeia a liberação de neurotransmissores nas terminações nervosas aferentes.

- **Dente**. É composto de coroa, colo e uma ou mais raízes. O esmalte e a dentina são partes da coroa. A superfície externa da raiz é coberta com cemento. O cemento está associado ao ligamento periodontal, firmemente preso ao osso alveolar. Uma câmara central, em que se localiza a polpa do dente, abre-se no forame do apical, o local no qual vasos sanguíneos, nervos e linfáticos entram na câmara pulpar e saem dela.

 Desenvolvimento dos dentes. A ectoderme (originando ameloblastos), a crista neural cranial (originando odontoblastos) e o mesênquima (originando cementócitos) contribuem para o desenvolvimento dos dentes.

 Os **odontoblastos** estão presentes na periferia da polpa do dente e produzem **pré-dentina** (material não mineralizado que circunda os **processos apicais** dos odontoblastos) e **dentina** (que consiste em 20% de material orgânico, basicamente colágeno de tipo I, 70% de material inorgânico e 10% de água). A dentina mineralizada (cristais de hidroxiapatita e fluorapatita) forma os **tubos ou canalículos dentinários** que contêm os processos apicais dos odontoblastos.

 Os **ameloblastos**, presentes apenas no dente de desenvolvimento, estão voltados para a dentina e secretam esmalte. A região apical do ameloblasto, o **processo de Tomes**, fica rodeada de esmalte, a substância mais dura encontrada no corpo (95% de cristais de hidroxiapatita e quantidade decrescente de proteína durante a mineralização). O esmalte é constituído por **prismas** separados por uma **região interprismática**. As principais proteínas do esmalte são **amelogenina** e **enamelina**.

- **Organização geral do sistema digestório** (esôfago, estômago, intestino delgado e intestino grosso). Os órgãos digestórios têm quatro túnicas ou camadas concêntricas: (1) mucosa (epitélio, lâmina própria e muscular da mucosa); (2) submucosa; (3) muscular (camada circular interna e camada longitudinal externa); (4) adventícia ou serosa. A mucosa do esôfago tem pregas. A mucosa do estômago tem glândulas gástricas abrindo-se em fovéolas. A mucosa do intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo) exibe evaginações (vilos) com forma e comprimento específicos em cada região. A mucosa do intestino grosso tem glândulas tubulares exócrinas.

 O sistema digestório é inervado pelo sistema nervoso autônomo, que é constituído por um componente extrínseco (inervação simpática e parassimpática) e por componentes intrínsecos: o **plexo submucoso de Meissner** e o **plexo mioentérico de Auerbach**.

 Esôfago. O esôfago é um tubo muscular revestido de mucosa composta de epitélio estratificado pavimentoso. A mucosa e a submucosa formam pregas longitudinais. As glândulas mucosas e submucosas lubrificam a superfície do epitélio esofágico. A muscular exibe variações que dependem do segmento: a região superior (cervical) é constituída por músculo esquelético; a região média (torácica) tem uma combinação de músculo esquelético com músculo liso; e a região inferior (abdominal) tem predominantemente músculo liso.

 O **esfíncter esofágico superior (EES)** anatômico **(músculo cricofaríngeo)** participa do início da deglutição; o **esfíncter esofágico inferior (EEI)** impede o refluxo do suco gástrico para o interior do esôfago.

 Na **junção gastroesofágica (zona de transformação)**, o epitélio esofágico muda de estratificado pavimentoso para simples colunar. O refluxo de suco gástrico pode produzir uma reação inflamatória **(esofagite de refluxo)** ou

ulceração e dificuldade para deglutir **(disfagia)**. Refluxo persistente leva à substituição do epitélio estratificado colunar por epitélio colunar menos resistente na junção gastroesofágica. A **hérnia de hiato**, causada pelo não fechamento do diafragma durante o desenvolvimento, permite que uma porção do estômago se desloque para dentro da cavidade torácica. Uma porção do estômago pode deslizar através do hiato diafragmático e formar uma **hérnia hiatal por deslizamento**.

Estômago. A função do estômago é homogeneizar e processar quimicamente o alimento semissólido deglutido. O estômago é dividido em cárdia, fundo, corpo e antro pilórico. As **glândulas** da **região cárdica são tubulares e têm a extremidade enovelada**. No **fundo** e no **corpo**, as **glândulas fúndicas são simples tubulares ramificadas**. No **antro pilórico**, as glândulas pilóricas têm uma **fovéola profunda** e **são simples tubulares ramificadas**.

O estômago tem como característica a presença de **pregas**, dobras da mucosa e da submucosa recobertas por **camada espessa de muco**.

A **glândula fúndica** (presente no fundo e no corpo) tem uma **fovéola**, um **colo** e um **corpo**. Os tipos de células encontradas nas glândulas fúndicas são: (1) **células mucosas da superfície** (encontradas rodeando a fovéola); (2) **células mucosas do colo** (localizadas na junção da fovéola com o corpo); e (3) **células principais** produtoras de zimogênio e **células parietais** produtoras de HCl na região do corpo da glândula. Há mais dois tipos de células: as **células-tronco** (células precursoras de todas as células glandulares) e as **células gastroenteroendócrinas** (células enterocromafins). As células principais têm retículo endoplasmático granuloso bem desenvolvido e grânulos apicais com zimogênio, e predominam no terço inferior do corpo da glândula. Elas produzem **pepsinogênio**, que depois de liberado é convertido em **pepsina**. As **células parietais** predominam na região superior do corpo da glândula e produzem HCl (depois de serem estimuladas pela **acetilcolina**, **gastrina** e **histamina**) e **fator intrínseco**. As células parietais têm grande número de **mitocôndrias**, um **canalículo intracelular** e um **sistema tubulovesicular** rico em ATPase dependente de H^+ e K^+. Autoanticorpos contra a ATPase dependente de H^+ e K^+ destruindo células parietais e o fator intrínseco causam **gastrite autoimune**. A destruição das células parietais reduz o HCl do suco gástrico **(acloridria)** e o fator intrínseco (necessário para o transporte e captação da **vitamina B_{12}** pelos enterócitos do íleo). A deficiência de vitamina B_{12} causa anemia perniciosa, que se caracteriza pela diminuição da produção de eritrócitos e a liberação na circulação sanguínea de eritrócitos macrocíticos **(anemia megaloblástica)**.

Com base no padrão da motilidade, o estômago pode ser dividido em **região oral** (que compreende o fundo e uma porção do corpo e que relaxa durante a deglutição) e **região caudal** (que engloba a porção distal do corpo e o antro, envolvida na regulação do esvaziamento gástrico).

A infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* afeta a integridade da camada protetora de muco do estômago e permite a ação agressiva da pepsina, do HCl e das proteases citotóxicas produzidas pela *H. pylori* sobre a mucosa gástrica desprotegida. Como consequência, desenvolvem-se **gastrite** e **doença ulcerosa péptica**. A **hematêmese** (vômito de sangue) e a **melena** (fezes com raias de sangue, enegrecidas ou pretas como piche) são achados típicos em pacientes com úlceras gástricas sangrantes.

- As **células gastroenteroendócrinas**, presentes na mucosa desde o estômago até o colo, sintetizam hormônios peptídicos que regulam várias funções do sistema digestório e das glândulas a ele associadas. No início, as células gastroenteroendócrinas (denominadas **células enterocromafins**) eram vistas como membros do **sistema APUD** por causa de sua propriedade de captação e descarboxilação dos precursores amínicos dos aminoácidos. A designação **sistema neuroendócrino difuso** (**DNES**) substituiu a designação APUD porque nem todas as células acumulam

precursores amínicos.

A **secretina** é produzida pelas células das glândulas duodenais de Lieberkühn quando o conteúdo gástrico entra no duodeno. Ela estimula a produção de **bicarbonato pancreático e duodenal (glândulas de Brunner)**, que regula o pH duodenal tamponando a secreção ácida gástrica que entra no duodeno.

A **gastrina** estimula a produção de HCl pelas células parietais. É produzida pelas **células G** das glândulas pilóricas. A liberação de gastrina é regulada pelo **peptídio liberador de gastrina**, um mediador neuroendócrino. A **somatostatina**, produzida pelas células D (adjacentes às células G), inibe a liberação de gastrina. A produção excessiva de gastrina é uma característica da **síndrome de Zollinger-Ellison**. O **gastrinoma**, um tumor benigno localizado no antro pilórico ou no pâncreas e que produz gastrina, leva à produção excessiva de HCl, a qual resulta no desenvolvimento de úlceras gástricas e duodenais múltiplas.

A **colecistocinina** estimula a contração da vesícula biliar e relaxa o músculo esfíncter da ampola hepatopancreática (esfíncter de Oddi).

O **peptídio insulinotrópico dependente de glicose**, produzido no duodeno, estimula a liberação de insulina (efeito insulinotrópico) quando a glicose é detectada no intestino delgado.

A **motilina** é liberada ciclicamente pela parte superior do intestino delgado durante o jejum e estimula a motilidade gastrointestinal.

A **grelina** é produzida pelo estômago (na região do fundo). Ela estimula a secreção de hormônio de crescimento. Os níveis plasmáticos de grelina aumentam durante o jejum, desencadeando a sensação de fome. Isso se dá pela ação da grelina sobre os centros hipotalâmicos da alimentação. Os níveis plasmáticos de grelina estão elevados nos pacientes com **síndrome de Prader-Willi**. Essa síndrome tem como características hipotonia grave e dificuldades de alimentação no início da infância, seguidas de obesidade e apetite incontrolável.

16.

PARTE BAIXA DO SISTEMA DIGESTÓRIO

INTESTINO DELGADO

As **principais funções** do intestino delgado são: (1) **continuar, no duodeno, o processo digestivo iniciado no estômago** e (2) **absorver o alimento digerido pelas enzimas digestivas produzidas no pâncreas**, juntamente à bile emulsificante produzida no fígado, permitindo a ingestão de proteínas, carboidratos e componentes lipídicos.

Esta seção descreve as **principais características histológicas** dos três principais segmentos do intestino delgado. Os detalhes estruturais e funcionais dos componentes celulares da mucosa intestinal serão discutidos mais adiante.

O intestino delgado, com 4 a 7 metros de comprimento, é dividido em três segmentos ou partes anatômicas: (1) **duodeno**, (2) **jejuno** e (3) **íleo**.

O duodeno possui cerca de 25 cm de comprimento, é principalmente retroperitoneal e envolve a cabeça do pâncreas. Em sua extremidade distal, o duodeno é contínuo com o jejuno, um segmento intestinal móvel suspenso pelo mesentério. O íleo é a continuação do jejuno.

A parede do intestino delgado é formada por quatro túnicas ou camadas (Figs. 16-1 a 16-3): (1) **mucosa**, (2) **submucosa**, (3) **muscular** e (4) **externa**, principalmente representada pela **serosa peritoneal**. Como se verá, as diferenças histológicas são observadas nas túnicas mais internas: **mucosa** e **submucosa,** dos três segmentos do intestino delgado. As **túnicas mais externas, muscular** e **serosa**, são semelhantes nos três segmentos.

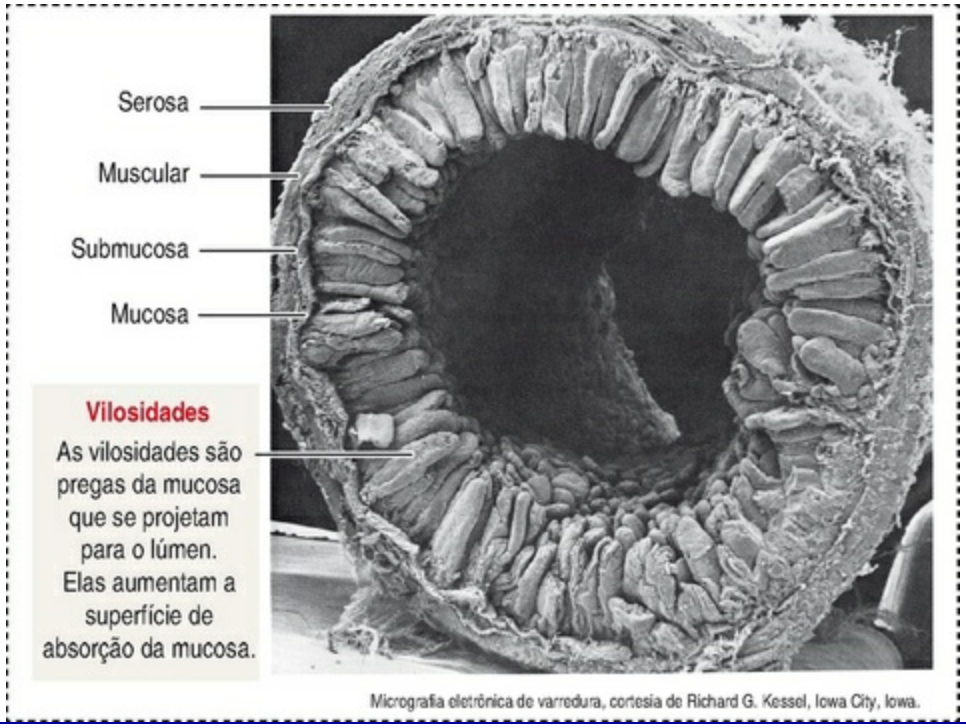


Figura 16-1 Intestino delgado

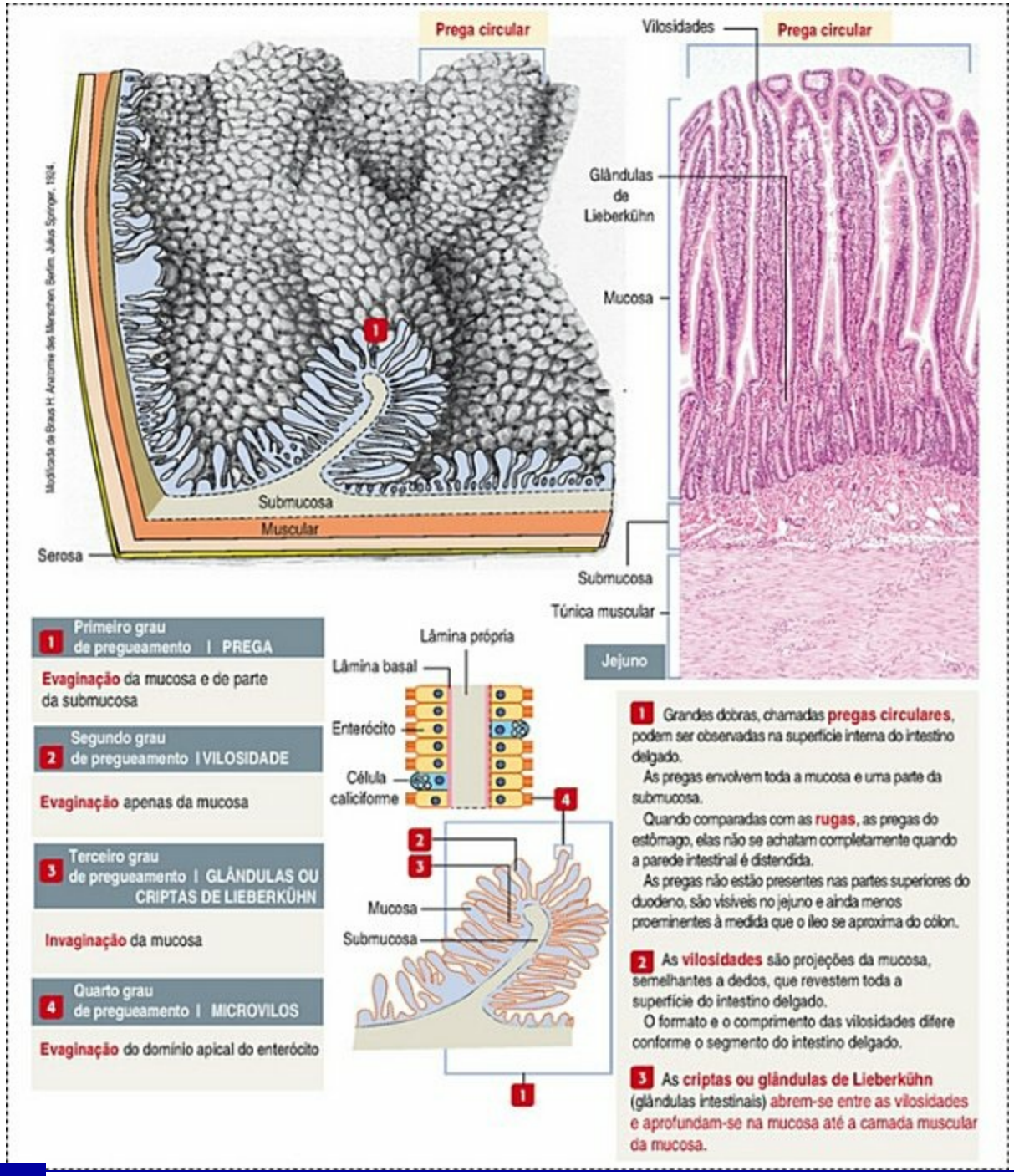


Figura 16-2 Pregas circulares, vilosidades, glândulas intestinais e microvilos

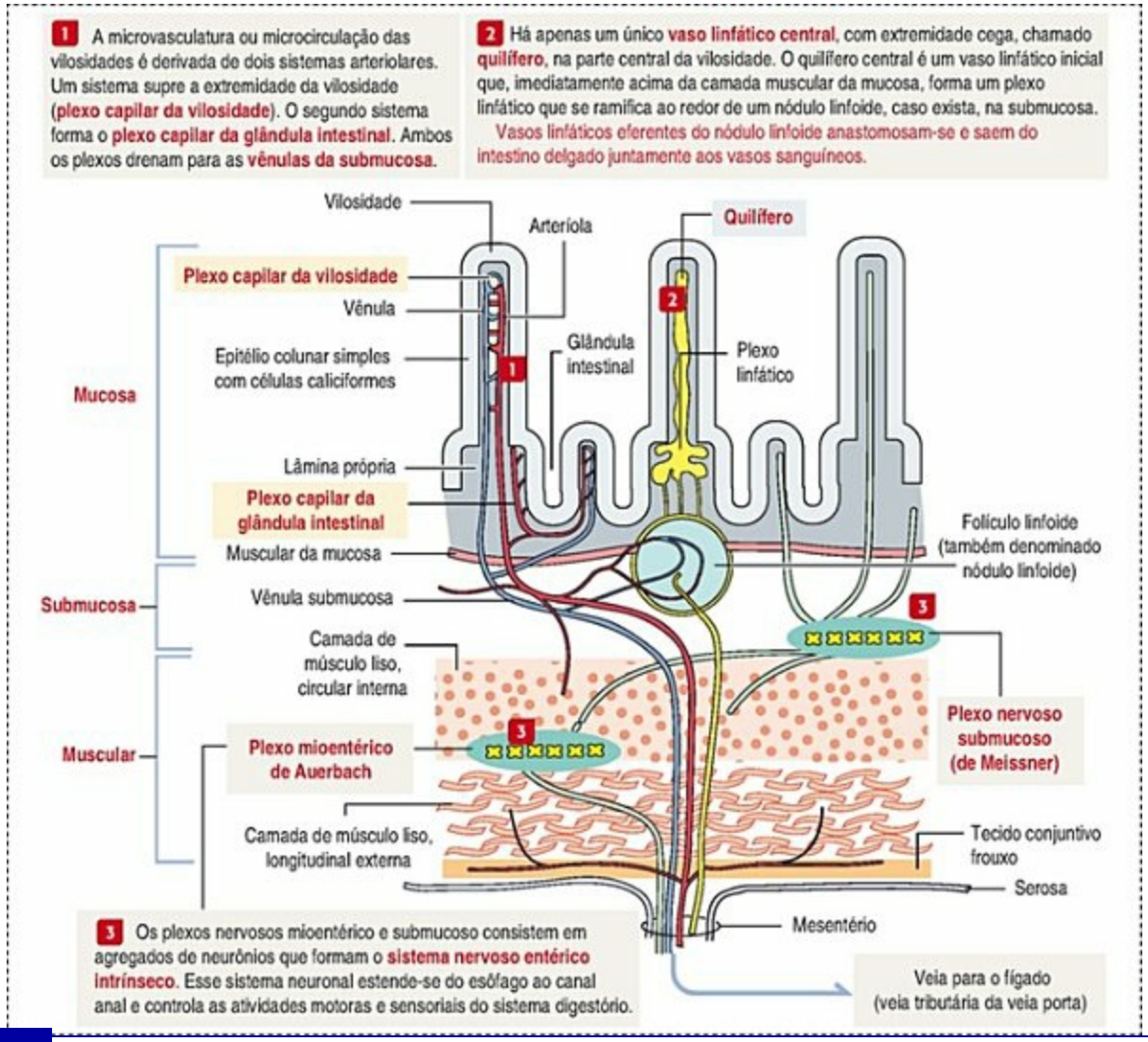


Figura 16-3 Suprimento sanguíneo, linfático e nervoso do intestino delgado

Parede intestinal

O aumento na superfície total da mucosa reflete a função de absorção do intestino delgado. Há quatro níveis de especializações que amplificam a área de superfície de absorção da mucosa (Fig. 16-2): (1) as **pregas circulares** (também conhecidas como **válvulas de Kerkring**), (2) as **vilosidades intestinais**, (3) as **glândulas intestinais**; e (4) as **microvilosidades** ou microvilos na superfície apical do epitélio que reveste as células intestinais absortivas (enterócitos).

Uma **prega circular** é uma dobra permanente formada pela **mucosa** e pela **submucosa**, envolvendo o lúmen intestinal.

As pregas aparecem a partir de 5 cm da saída do estômago, tornam-se mais evidentes na região de transição entre o duodeno com o jejuno e diminuem de tamanho progressivamente até desaparecer na metade do íleo.

As **vilosidades intestinais** são projeções digitiformes da **mucosa**, cobrindo a superfície de todo o intestino delgado. O epitélio que reveste essas vilosidades estende-se na lâmina própria da mucosa, formando glândulas que terminam na camada muscular

da mucosa. O comprimento das vilosidades depende do grau de distensão da parede intestinal e da contração das fibras musculares lisas na região central de cada vilosidade.

As **glândulas intestinais** (**de Lieberkühn**) são **tubulosas simples** que aumentam a área da superfície intestinal. As criptas, fovéolas ou cavéolas, representando as saídas dos ductos excretores das glândulas intestinais, são formadas por invaginações do epitélio entre as vilosidades adjacentes.

A **camada muscular da mucosa** é o limite entre a mucosa e a submucosa (Fig. 16-3). A **túnica muscular** é formada por uma camada interna de músculo liso circular e por uma camada externa de músculo liso longitudinal. Essa túnica é responsável pela segmentação e pelos **movimentos peristálticos** do conteúdo do intestino delgado (Fig. 16-4). A serosa, uma fina camada de tecido conjuntivo recoberta por epitélio pavimentoso simples (ou **mesotélio**), forma o **peritônio visceral**. O **peritônio parietal** reveste a superfície mais interna da parede abdominal.

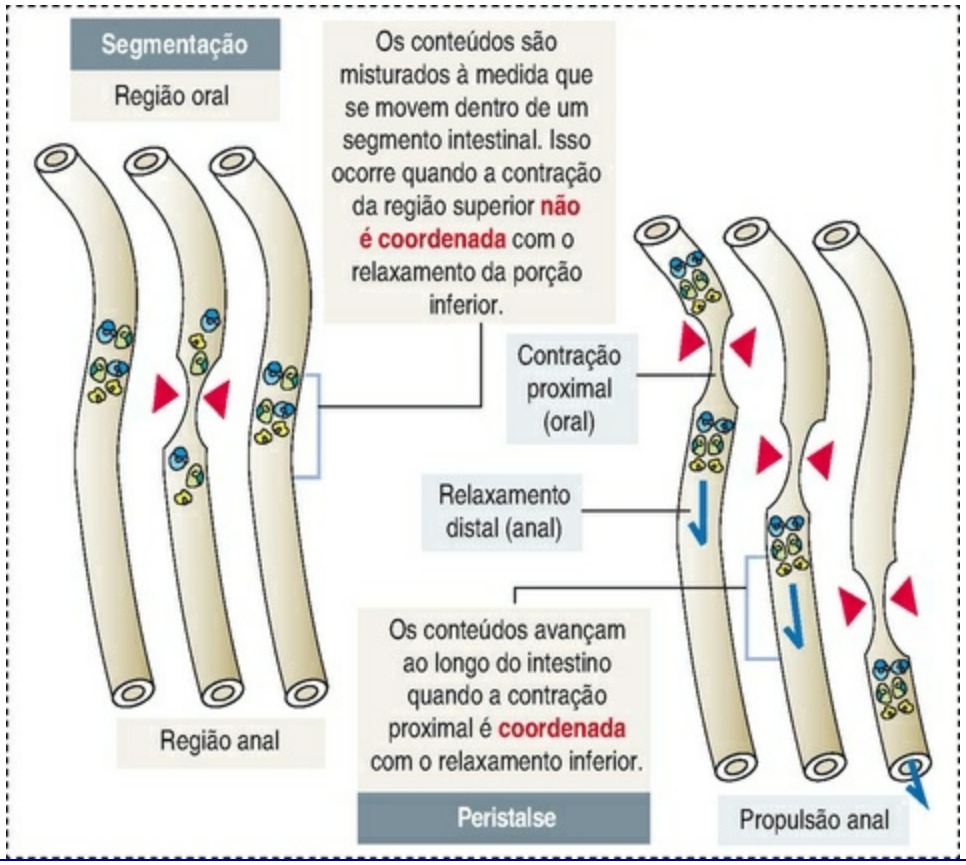


Figura 16-4 Motilidade intestinal: padrões de contração muscular

Microcirculação do intestino delgado

A diferença da microcirculação do estômago (Fig. 15-8 no Cap. 15, Parte Alta do Sistema Digestório) está no fato de que **a submucosa intestinal é o principal local de distribuição do fluxo sanguíneo e linfático** (Fig. 16-3).

Os ramos do plexo vascular submucoso suprem os capilares da túnica mucosa intestinal. As arteríolas derivadas do **plexo vascular submucoso** entram na mucosa do intestino delgado e dão origem a duas redes de capilares: (1) o **plexo capilar das vilosidades**, que irriga as vilosidades intestinais e a parte superior das glândulas de Lieberkühn, e (2) o **plexo capilar das glândulas intestinais**, que irriga a metade inferior das glândulas de Lieberkühn.

Um único **vaso linfático central** em fundo cego, chamado de **quilífero central**, está presente no centro de uma vilosidade. O quilífero é um vaso linfático que se inicia em fundo cego e que, logo acima da camada muscular da mucosa, forma um **plexo linfático**, cujos ramos se dispõem ao redor de nódulos linfoides, caso existam, na mucosa e na submucosa. Vasos linfáticos eferentes saem da parede do intestino delgado através do mesentério, juntamente com aos vasos sanguíneos.

Inervação e motilidade do intestino delgado

A **motilidade** do intestino delgado é controlada pelo sistema nervoso autônomo. O sistema nervoso autônomo intrínseco do intestino delgado, formado pelo **plexo de Meissner** e pelo **plexo mientérico de Auerbach**, é semelhante ao do estômago (Fig. 15-9 no Cap. 15, Parte Alta do Sistema Digestório).

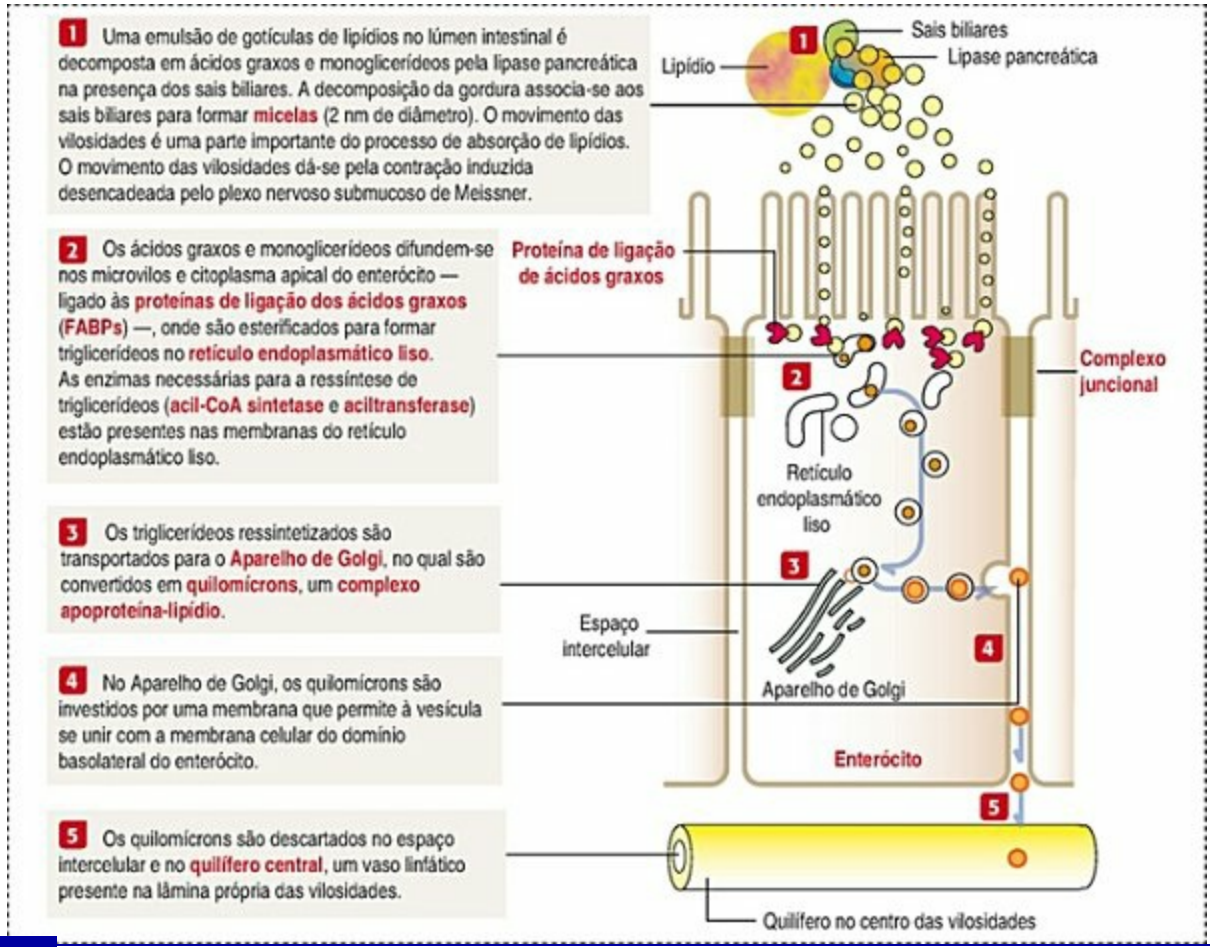


Figura 16-9 Digestão e absorção de lipídios

Os neurônios dos plexos nervosos recebem **estímulos intrínsecos da mucosa e da muscular** do intestino delgado e **estímulos extrínsecos do sistema nervoso central** através de **troncos nervosos parassimpático** (nervo vago) **e simpático**.

A contração da túnica muscular é coordenada para atingir dois objetivos (Fig. 16-4): (1) **misturar e mobilizar o conteúdo dentro de um segmento intestinal**, que ocorre quando a atividade de contração muscular não tem coordenação segmentar e o intestino fica temporariamente dividido em segmentos. Esse processo é conhecido como **segmentação**; e (2) **impulsionar o conteúdo intestinal**, quando a contração do segmento proximal (**oral**) está coordenada com o relaxamento do segmento distal (**aboral**; do latim *ab*, de; *os*, boca; longe da boca). Quando contração e relaxamento coordenados ocorrem sequencialmente, o conteúdo intestinal é impulsionado na **direção oroanal**. Esse processo é conhecido como **peristalse** (do grego *peri*, ao redor; *stalsis*, constrição).

Diferenças histológicas entre duodeno, jejuno e íleo

Cada uma das três principais partes anatômicas, ou segmentos, do intestino delgado — o duodeno, o jejuno e o íleo — possui **características distintas que permitem o seu reconhecimento ao microscópio óptico ou de luz** (Fig. 16-5).

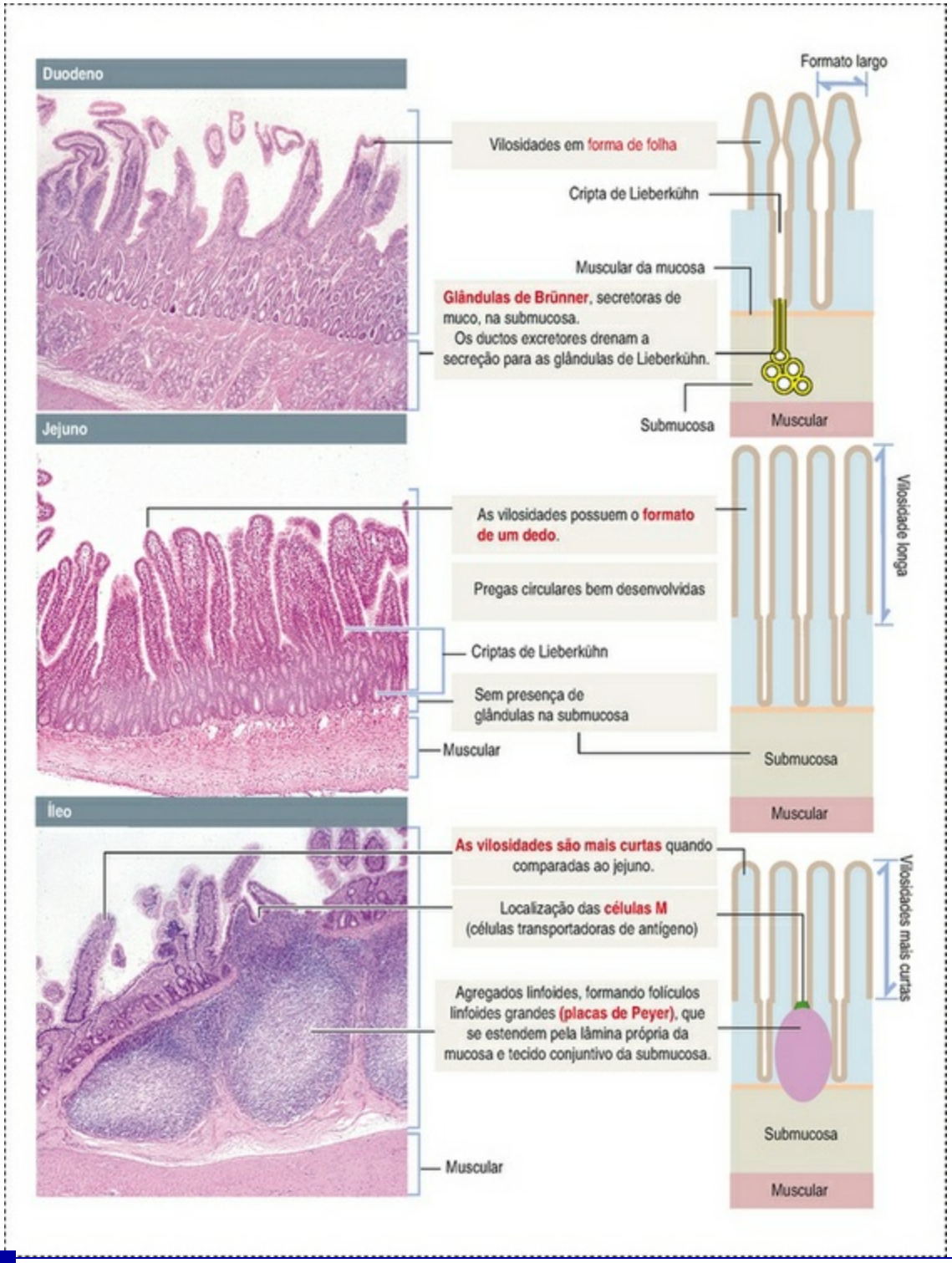


Figura 16-5 Diferenças histológicas: duodeno, jejuno e íleo

O **duodeno**, que se estende da região pilórica do estômago até a junção com o jejuno, apresenta as seguintes características: (1) possui **glândulas duodenais** (**de Brünner**) **na submucosa**. As glândulas de Brünner são **glândulas tubuloacinosas, de secreção mucosa,** que produzem uma **secreção alcalina** (pH 8,8 a 9,3) que neutraliza o quimo ácido vindo do estômago; (2) as **vilosidades são largas e curtas** (em forma de folha); (3) o duodeno é cercado por serosa incompleta e extensa adventícia; (4) o duodeno coleta bile e secreções pancreáticas transportadas pelo ducto colédoco (ducto biliar comum) e ducto pancreático, respectivamente. O **esfíncter de Oddi** está presente na ampola de Vater, região na qual convergem os dois ductos; (5) a base das glândulas

de Lieberkühn pode conter **células de Paneth**.

O **jejuno** possui as seguintes características: (1) as vilosidades são longas (em forma de dedos) e existe um **quilífero na parte central dessas vilosidades**; (2) o jejuno **não possui glândulas de Brünner** na submucosa; (3) pode haver placas de Peyer na lâmina própria, mas não são desenvolvidas. As placas de Peyer são características do íleo; (4) as **células de Paneth** são encontradas na base das glândulas intestinais.

O **íleo** possui uma característica que permite o diagnóstico histológico: presença de **placas de Peyer**, que representam aglomerados de folículos linfoides (ou **nódulos linfáticos**) encontrados na mucosa e em parte da submucosa. A ausência de glândulas duodenais e a presença de vilosidades digitiformes mais curtas — quando comparados com as vilosidades do jejuno — são características adicionais do íleo. Assim como no jejuno, **células de Paneth** são encontradas na base das glândulas intestinais (de Lieberkühn).

Vilosidades e glândulas intestinais (de Liberkühn)

O epitélio de revestimento da mucosa intestinal e das glândulas é **cilíndrico** (ou **colunar**) **simples**. O epitélio contêm quatro tipos celulares principais (Fig. 16-6): (1) **células absortivas**, ou **enterócitos**, (2) **células caliciformes**, (3) **células de Paneth** e (4) **células enteroendócrinas**. Células-tronco, células de Paneth e células enteroendócrinas são encontradas nas glândulas intestinais (de Lieberkühn) (Fig. 16-6).

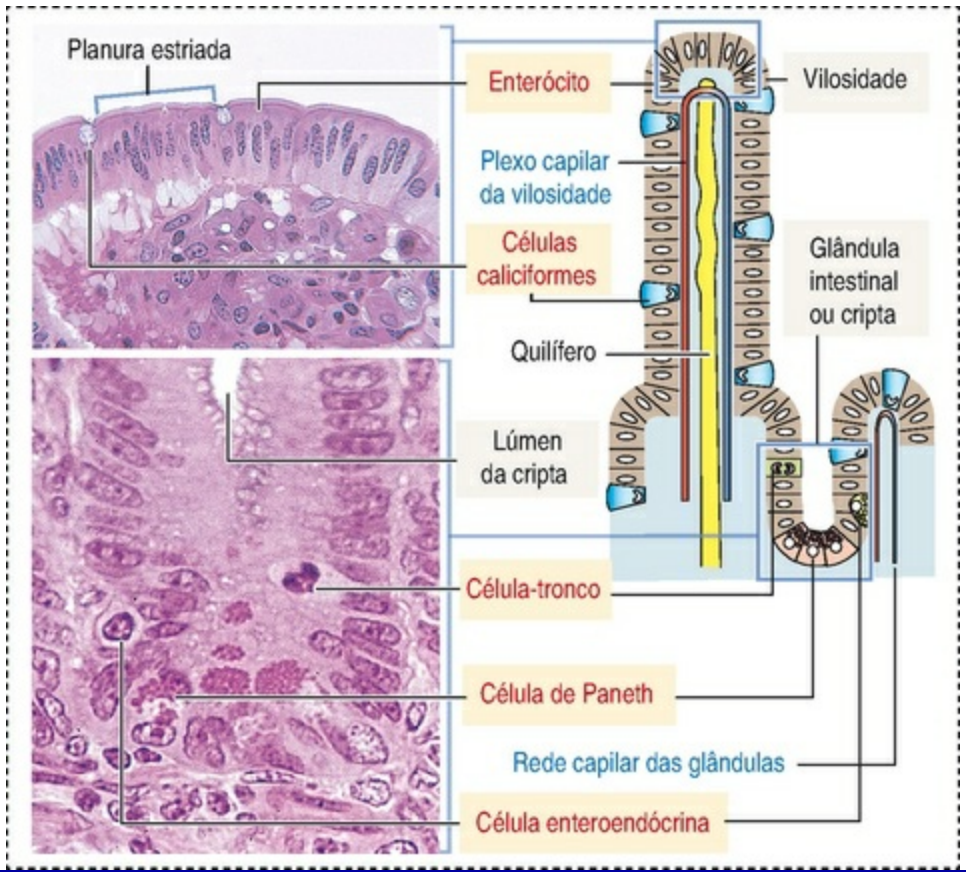


Figura 16-6 Células epiteliais da vilosidade e da glândula de Lieberkühn

Células absortivas ou enterócitos

As **células absortivas**, ou **enterócitos**, possuem um domínio apical com proeminente **borda em escova** (também chamada de **planura estriada**), que termina em uma área clara, chamada de **trama terminal**, a qual contém filamentos do citoesqueleto em disposição transversal. A planura estriada de cada célula absortiva contém cerca de 3.000 microvilos, densamente agrupados, que aumentam a área da superfície em 30 vezes.

O comprimento de um microvilo varia de 0,5 a 1 μm. A parte central de cada microvilo (Fig. 16-7) contém um feixe de 20 a 40 **filamentos de actina** paralelos, interligados através de ligações cruzadas, por **fimbrina** e **vilina**. O feixe central de actina encontra-se ancorado à membrana plasmática pela **formina** (proteína da capa), pela **miosina I** e pela **calmodulina**, uma proteína de ligação ao cálcio. Cada feixe de actina projeta-se para a porção apical da célula como uma **radícula**, com ligações cruzadas entre as radículas, feitas por uma **isoforma intestinal da espectrina**. A porção final da radícula prende-se a **filamentos intermediários de citoqueratinas**. Espectrina e citoqueratinas formam a **rede terminal**. Essa rede é responsável pela manutenção da posição vertical, pelo formato do microvilo e pela ancoragem das radículas de actina.

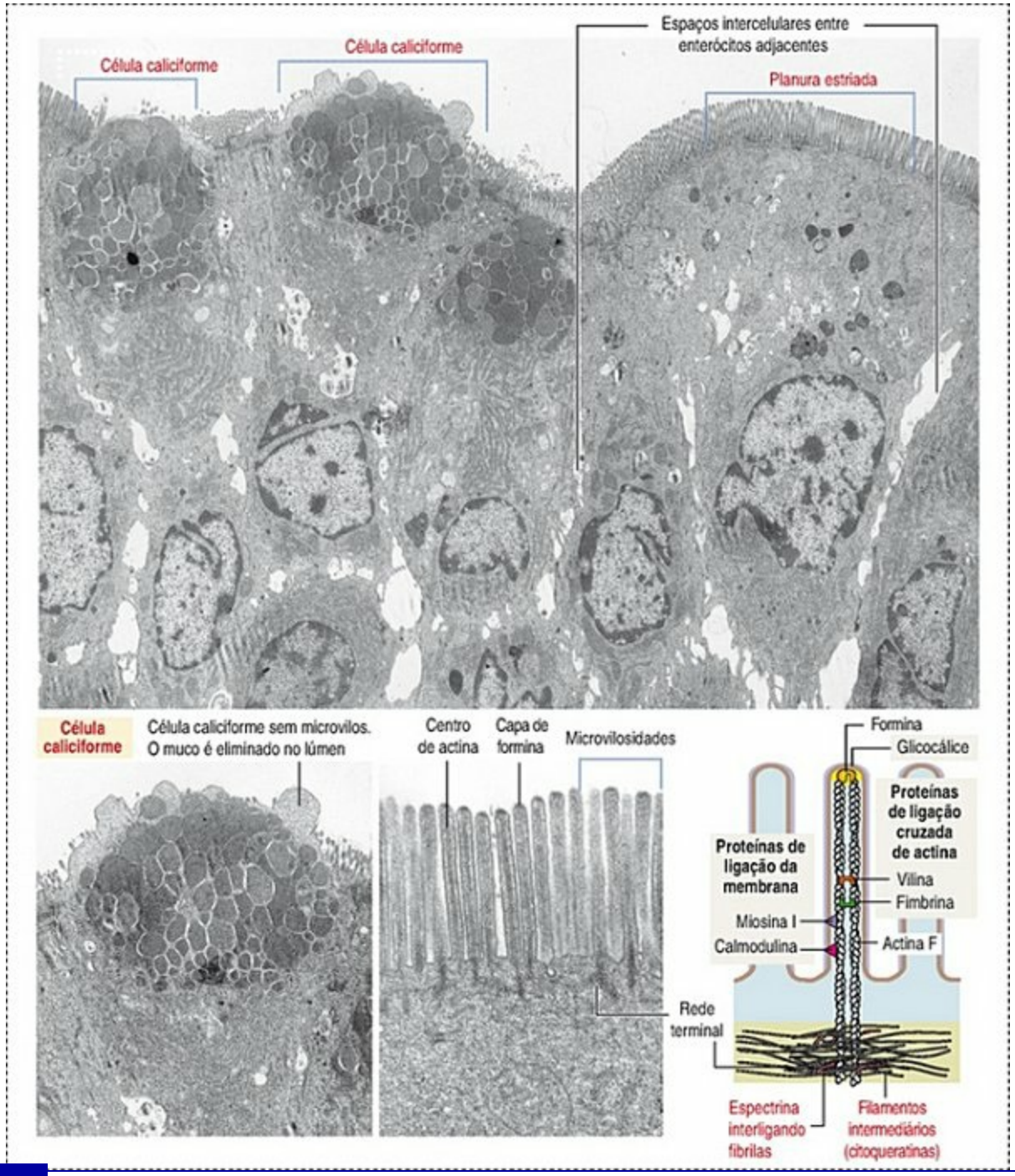


Figura 16-7 Epitélio intestinal

Uma **cobertura superficial**, ou **glicocálice**, formada por resíduos de oligossacarídeos de glicoproteínas que são componentes integrais da membrana plasmática, recobre cada microvilo.

Os **microvilos**, que formam a **planura estriada**, contêm enzimas intramembrana, incluindo a **lactase**, a **maltase** e a **sacarase** (Fig. 16-8). Essas oligossacaridases reduzem os carboidratos a hexoses, que são transportadas para os enterócitos pelas **proteínas transportadoras**. Um **defeito genético na lactase** impede a absorção de leite rico em lactose, levando à diarreia (intolerância à lactose). Portanto, a planura estriada, além de aumentar a superfície de absorção dos enterócitos, também é o local em que as enzimas estão envolvidas na digestão final de carboidratos e proteínas.

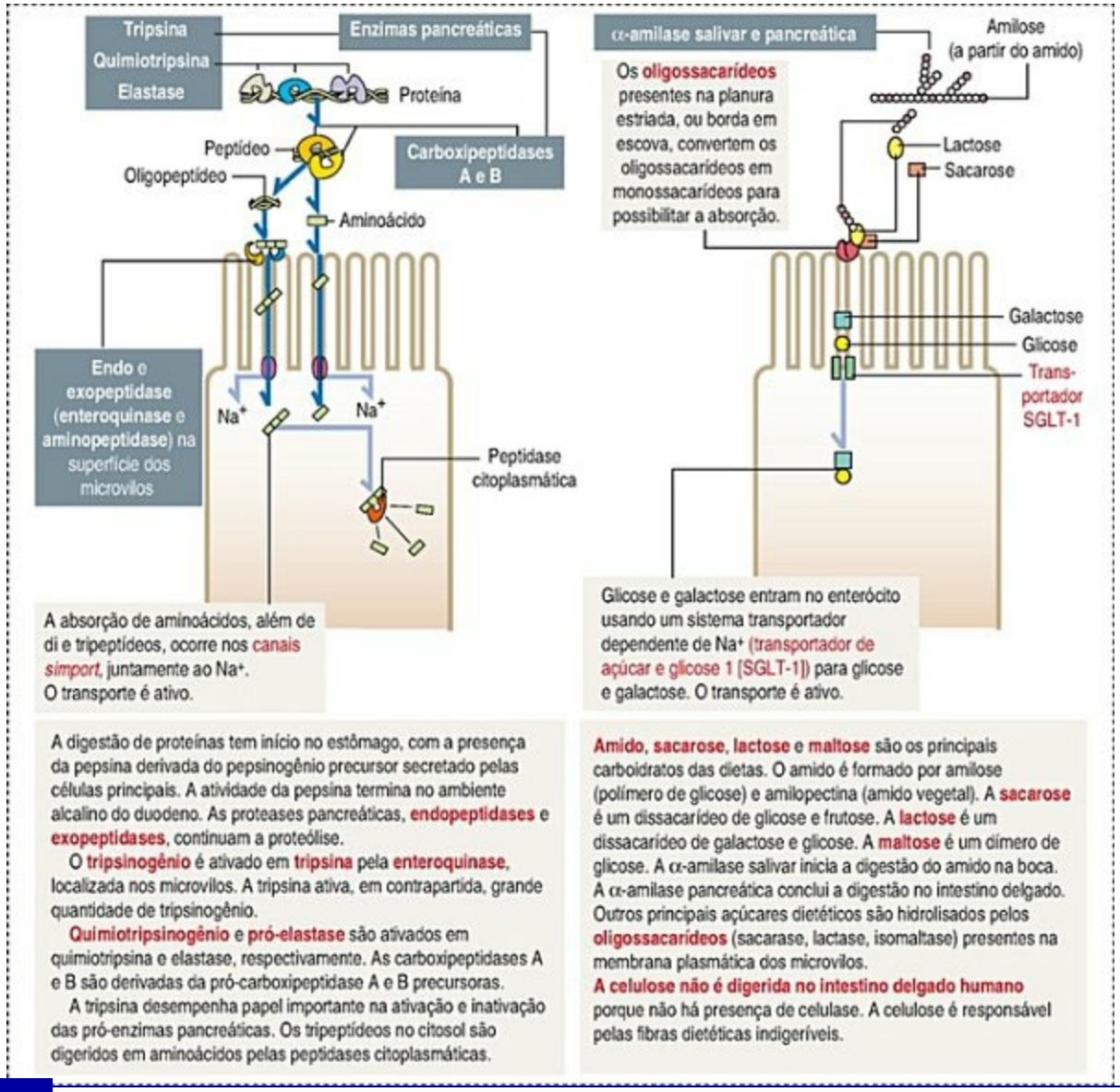


Figura 16-8 Digestão e absorção de proteínas e carboidratos

A fragmentação final de oligopeptídeos, iniciada pela ação da pepsina gástrica, continua pela tripsina pancreática, quimotripsina, elastase e carboxipeptidases A e B. A **enteroquinase** e a **aminopeptidase**, localizadas nos microvilos, degradam os oligopeptídeos em tripeptídeos, dipeptídeos e aminoácidos antes de entrarem no enterócito através de canais *simport* juntamente ao Na^+. As **peptidases citoplasmáticas** degradam dipeptídeos e tripeptídeos em aminoácidos, os quais em seguida se difundem ou são transportados para o sangue por um processo mediado por carreadores através da membrana plasmática basolateral.

A **absorção de lipídios** envolve a quebra enzimática dos lipídios da dieta em **ácidos graxos** e **monoglicerídeos**, os quais se difundem através da membrana plasmática dos microvilos e da membrana plasmática apical do enterócito. Os detalhes do **processo de absorção de gordura** são descritos na Figura 16-9.

Células caliciformes

As células caliciformes são células cilíndricas, produtoras de muco, distribuídas entre os enterócitos do epitélio intestinal (Fig. 16-7).

As células caliciformes possuem dois domínios: (1) um **domínio apical**, com formato de cálice, contendo grandes grânulos de muco cujo conteúdo é liberado na superfície do epitélio, e (2) um estreito **domínio basal** voltado para a lâmina basal e que contém o retículo endoplasmático granular, no qual a porção proteica do muco é produzida. O **Aparelho de Golgi**, que adiciona grupos de oligossacarídeos ao muco, é proeminente e situa-se acima do núcleo localizado na região basal.

O produto secretado pelas células caliciformes contém **glicoproteínas** (80% de carboidratos e 20% de proteínas) e é liberado por **exocitose**. Na superfície do epitélio, **o muco (mucina hidratada) forma uma cobertura semelhante a um gel, para proteger o epitélio contra a abrasão mecânica e a invasão bacteriana.**

Células enteroendócrinas

Além de sua função digestória, o sistema digestório é a maior glândula endócrina difusa do corpo.

Já estudamos as características funcionais e estruturais das células enteroendócrinas do estômago (Cap. 15, Parte Alta do Sistema Digestório). Como no estômago, as células enteroendócrinas secretam hormônios peptídicos que controlam várias funções do sistema digestório. A localização e a função das células secretoras de **gastrina**, de **secretina** e de **colecistocinina** estão resumidas na Figura 16-10.

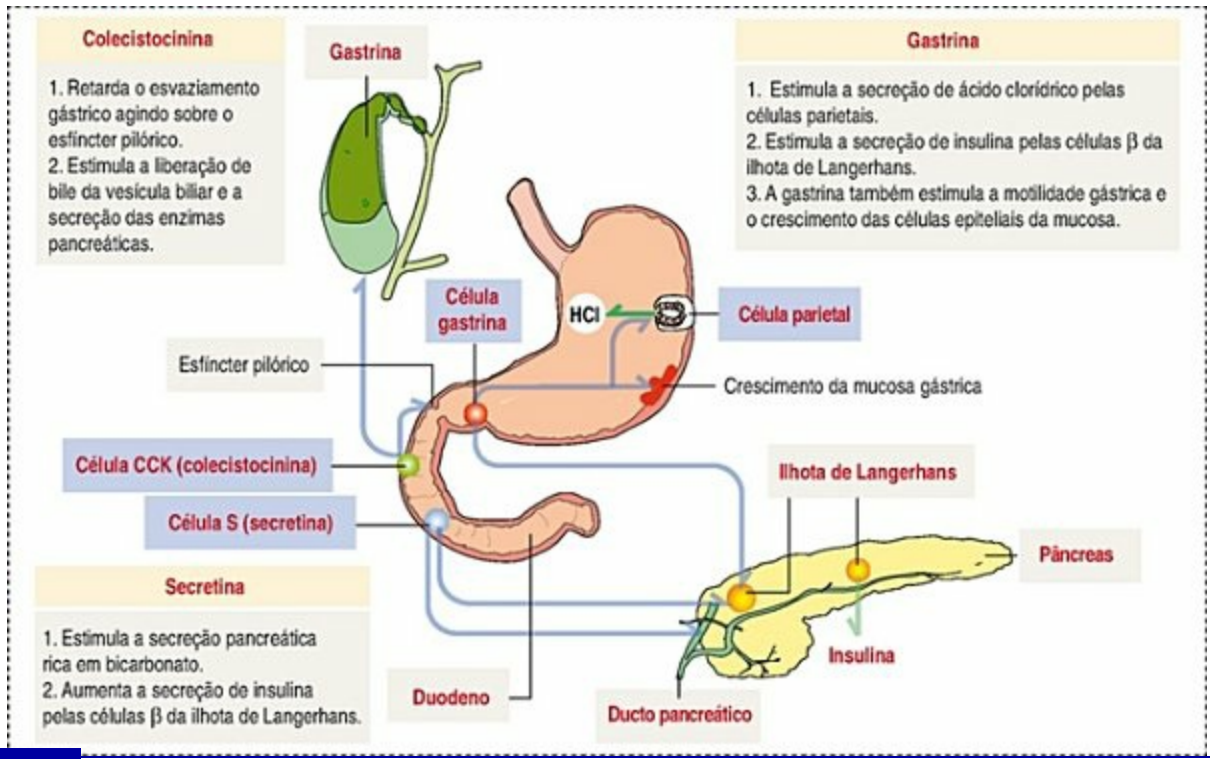


Figura 16-10 Papéis da gastrina, secretina e colecistocinina na digestão

PROTEÇÃO DO INTESTINO DELGADO

A área de superfície do sistema digestório é enorme, com cerca de 200 m^2 nos seres humanos, sendo colonizada por microrganismos residentes, chamados **microbiota** (**flora normal**) e potencialmente prejudicada por antígenos alimentares e microrganismos invasores. No Capítulo 15, Parte Alta do Sistema Digestório, discutimos o papel do muco na proteção da superfície do estômago durante infecção por *Helicobacter pylori*. Nos intestinos delgado e grosso, as **células caliciformes** secretam glicoproteínas (mucina) que formam um revestimento em gel, que limita o contato direto de bactérias com os enterócitos. A falta de glicoproteína mucina 2 (MIC2) provoca doença inflamatória intestinal inespecífica.

Vários mecanismos de defesa operam no sistema digestório visando limitar a invasão tecidual de patógenos e evitar reações teciduais exacerbadas que possam lesionar os tecidos intestinais: (1) as células da reação inflamatória localizadas no tecido conjuntivo da **lâmina própria**; (2) as **placas de Peyer** e as **células M** associadas, que realizam a **vigilância imunológica contra antígenos** presentes no lúmen intestinal; (3) a **imunoglobulina A** (**IgA**), um produto dos **plasmócitos** secretado pelo epitélio intestinal e na bile, neutraliza antígenos; (4) as **células de Paneth**, que têm função bacteriostática, pois contribuem com peptídeos antimicrobianos (por exemplo, defensinas) para o controle da flora microbiana residente e patogênica; (5) a acidez do **suco gástrico** inativa os microrganismos ingeridos; e (6) a motilidade intestinal (peristalse) impede a colonização bacteriana.

Barreira de permeabilidade intestinal

As junções oclusivas, no epitélio intestinal, ligam os enterócitos adjacentes e fornecem a função de barreira impermeável para a maioria dos solutos hidrofílicos na ausência de transportadores específicos. Essas junções estabelecem uma separação entre o conteúdo presente no lúmen intestinal e a função imunológica da mucosa, que ocorre dentro da lâmina própria. Plasmócitos, linfócitos, eosinófilos, mastócitos e macrófagos estão presentes na lâmina própria intestinal.

Claudina e **ocludina** são duas proteínas transmembrana encontradas nas junções oclusivas que regulam a permeabilidade do soluto na via transcelular. O influxo de proteínas alimentares e lipopolissacarídeos bacterianos através das junções oclusivas pode aumentar a presença do **fator de necrose tumoral-α** e **interferon-γ**, duas citocinas pró-inflamatórias que afetam a integridade dessa junção. Muitas doenças associadas à disfunção do epitélio intestinal, incluindo doença inflamatória intestinal e isquemia intestinal, estão associadas a aumento dos níveis do fator de necrose tumoral.

Um pequeno defeito nessa barreira pode possibilitar que produtos bacterianos ou

antígenos alimentares atravessem o epitélio e entrem na lâmina própria. Os antígenos podem se ligar aos receptores do tipo Toll (*Toll-like receptor*) das células dendríticas. As células dendríticas migram para o linfonodo mesentérico local, e o antígeno é apresentado para os linfócitos T através do complexo de histocompatibilidade principal (*major histocompatibility complex*, MHC), que determina a diferenciação em linfócito T *helper* (ou T auxiliar) 1 (Th1) e 2 (Th2), que são realocados na lâmina própria (Fig. 16-11). Os linfócitos Th1 produzem citocinas pró-inflamatórias, fator de necrose tumoral e interferon-γ. Os linfócitos Th2 regulam negativamente a atividade pró-inflamatória dos linfócitos Th1 por meio da secreção de **interleucina-10**. Se a resposta tecidual à ativação das células imunológicas da mucosa não for contida, as citocinas pró-inflamatórias continuam aumentando e a barreira é rompida, condição que leva às doenças inflamatórias crônicas do intestino.

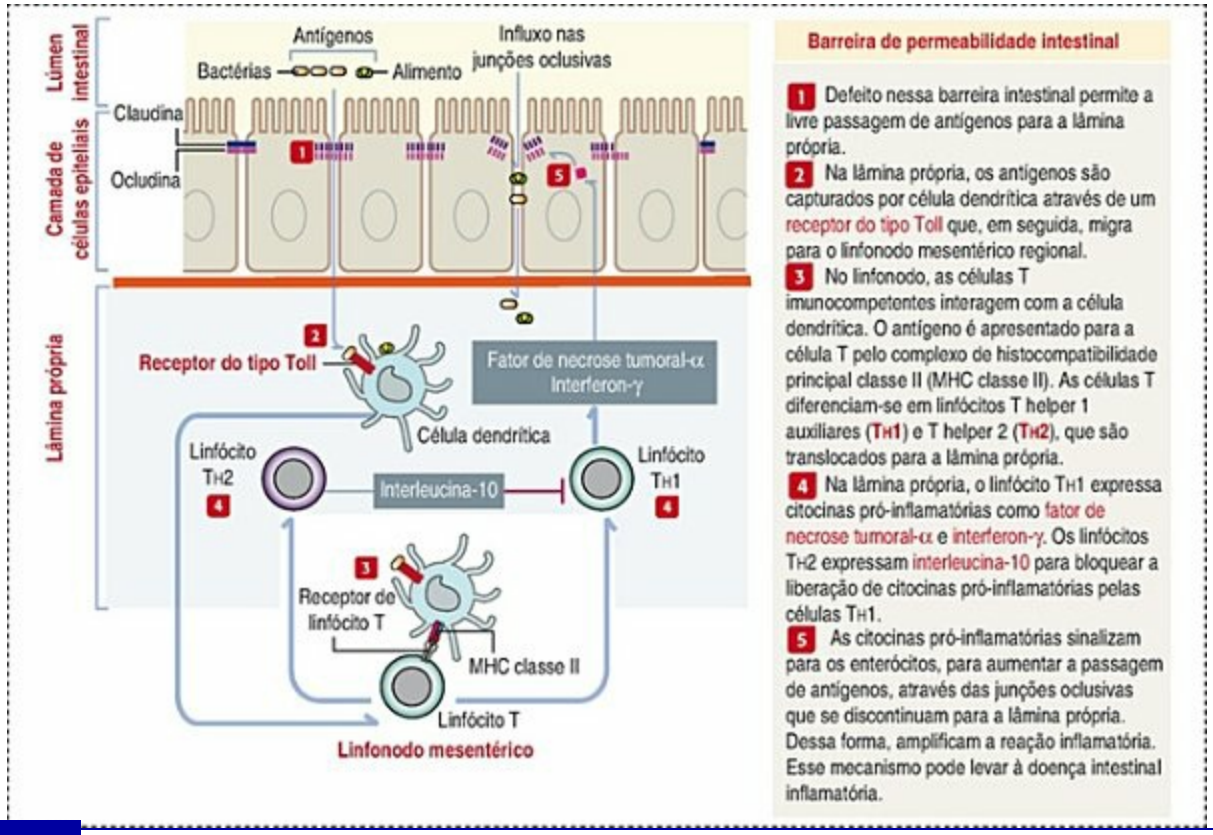


Figura 16-11 Barreira de permeabilidade intestinal

Placas de Peyer

As **placas de Peyer** — o principal componente do **tecido linfoide associado ao intestino** ou **GALT** (do inglês *gut-associated lymphoid tissue*) — representam grupos de folículos linfoides, encontrados na mucosa intestinal e em parte da submucosa (**Quadro 16-A**). A placa de Peyer apresenta dois componentes principais (Fig. 16-12): (1) **a zona do manto** e (2) um **centro germinativo** ou **de reação**.

Quadro 16-A Desenvolvimento das placas de Peyer

- As células hematopoéticas agregam-se no intestino delgado para formar cada um dos primórdios das placas de Peyer. Um subconjunto de células hematopoéticas expressa **receptor tirosinase quinase** (**RET**), que também é essencial para o desenvolvimento do sistema nervoso entérico (plexo submucoso de Meissner e plexo mientérico de Auerbach).
- O proto-oncogene *Ret* codifica o RET expresso nos tecidos e tumores derivados da crista neural e neuroectoderma.
- O ligante de RET, **artemina** (**ARTN**), membro da família de fatores neurotróficos derivado de células gliais (GDNF), regula o desenvolvimento do sistema nervoso e linfoide do intestino. Contudo, a falha ao desenvolver placas de Peyer no rato mutante *Ret* **independe** do desenvolvimento do sistema nervoso entérico.
- Conforme discutido no final deste capítulo, a deficiência na via de sinalização Ret/ligante é a causa de **aganglionose colônica distal** (**doença de Hirschsprung**). Essa via também é crítica para a formação do sistema de placas de Peyer hematopoético entérico.

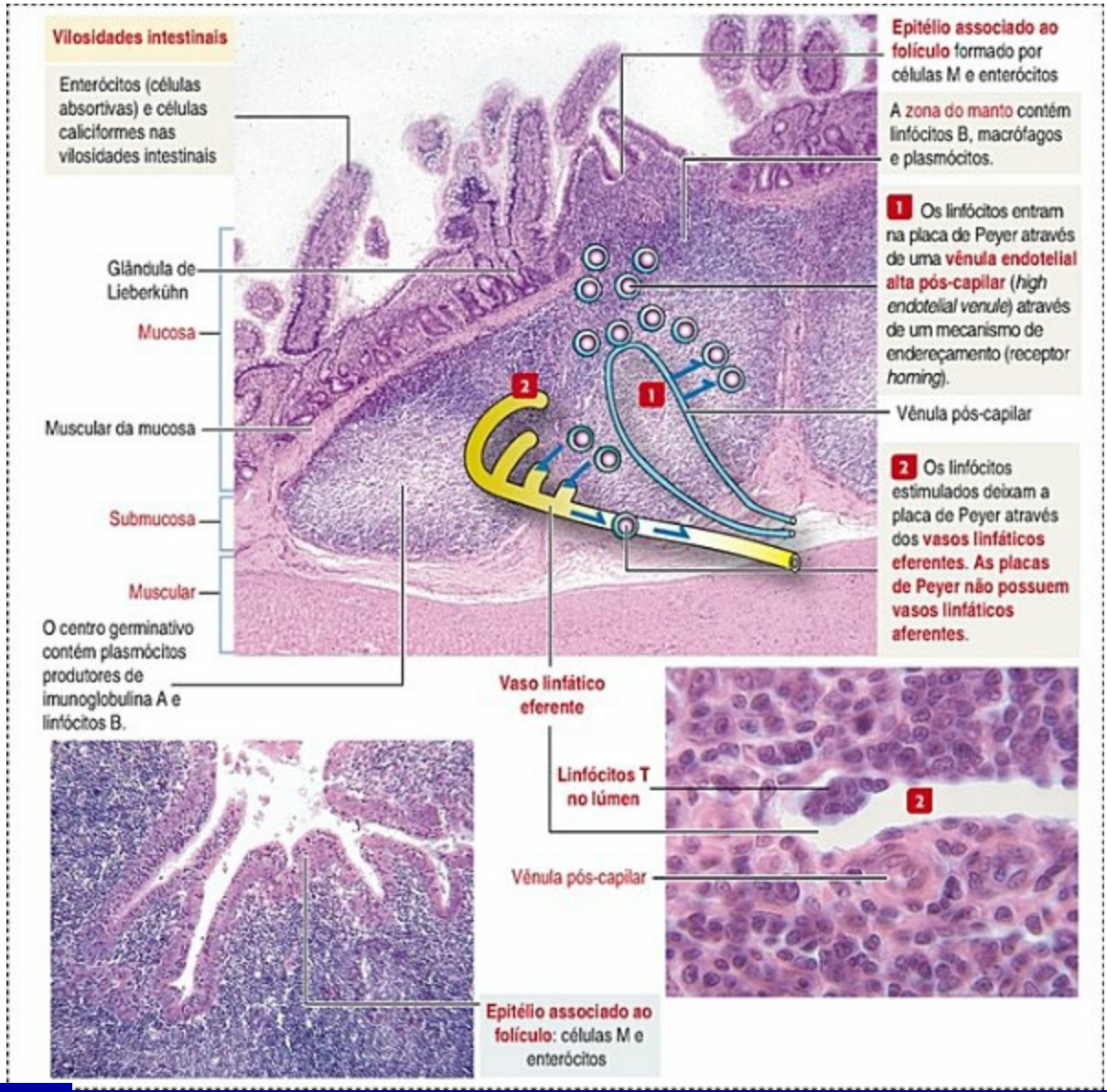


Figura 16-12 Placa de Peyer: um dos componentes do tecido linfoide associado ao intestino (GALT)

As placas de Peyer são revestidas pelo chamado **epitélio associado aos folículos** (FAE, do inglês *follicle-associated epihelium*), que é formado por células M e enterócitos — ambos derivados de células-tronco presentes nas glândulas intestinais. Os antígenos no lúmen intestinal ativam os **receptores do tipo Toll**, expressos pelos enterócitos (**Quadro 10-A** no Cap. 10, Sistema Linfático-Imunológico), e levam à produção de fator de ativação dos linfócitos B e citocinas, que estimulam a produção de imunoglobulina A (IgA) pelos plasmócitos.

A **zona do manto**, que separa a placa de Peyer do epitélio superficial suprajacente, contém **linfócitos B** expressando todos os isotipos de imunoglobulinas, exceto a IgD. Os **centros germinativos** contêm linfócitos B IgA positivos, linfócitos T $CD4^+$ e células apresentadoras de antígenos (células dendríticas). Há poucos plasmócitos presentes na placa de Peyer.

Os principais componentes do FAE são as **células M** (Fig. 16-13), um tipo de célula epitelial especializada que captura antígenos em **vesículas contendo proteases** (**catepsina E**), e as **células dendríticas**, um tipo de célula de ligação a antígenos, com **prolongamentos citoplasmáticos** que se estendem através **das junções oclusivas epiteliais**. Os antígenos são **transportados por transcitose através dos espaços intercelulares adjacentes e apresentados às células imunocompetentes** (**linfócitos B**).

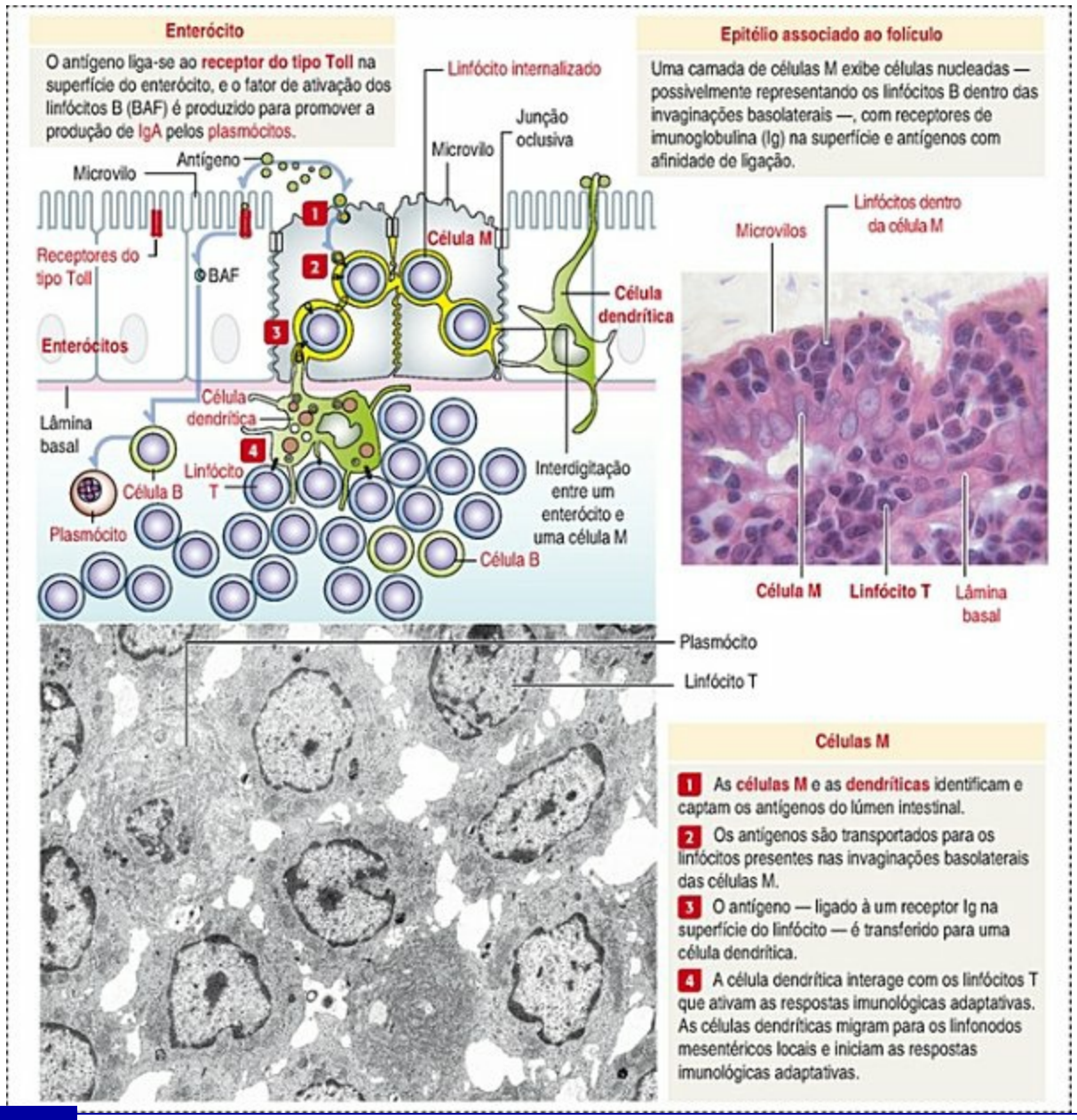


Figura 16-13 Placa de Peyer: sistema de vigilância celular imunológica do segmento intestinal do sistema digestório

O domínio apical das células M possui pequenas **micropregas** (M de *microfolds*). O domínio basolateral das células M forma **invaginações intraepiteliais** que alojam uma subpopulação intraepitelial de linfócitos B.

Os antígenos intestinais, ligados a receptores de imunoglobulinas na superfície dos linfócitos B, interagem com **células apresentadoras de antígenos** na região da zona do manto. Os antígenos processados são apresentados às **células dendríticas foliculares** e aos linfócitos T $CD4^+$, iniciando uma reação imunológica.

Significado clínico: vetores das vacinas orais para as células M

As células M são as únicas entre as células epiteliais em que os antígenos endocitados entram pela via de transporte vesicular transepitelial e são liberados nas invaginações formadas pela membrana celular basolateral, para induzir uma resposta imunológica.

Essa propriedade tem estimulado interesse no desenvolvimento de **vetores para vacina oral** com afinalidade de induzir respostas imunológicas de mucosa.

Em linhas gerais, essa estratégia de defesa do hospedeiro pode levar à produção de dímeros de IgA de secreção (Fig. 16-14) e de proteínas pelas células de Paneth (Fig. 16-15), para limpar os patógenos presentes na superfície da mucosa.

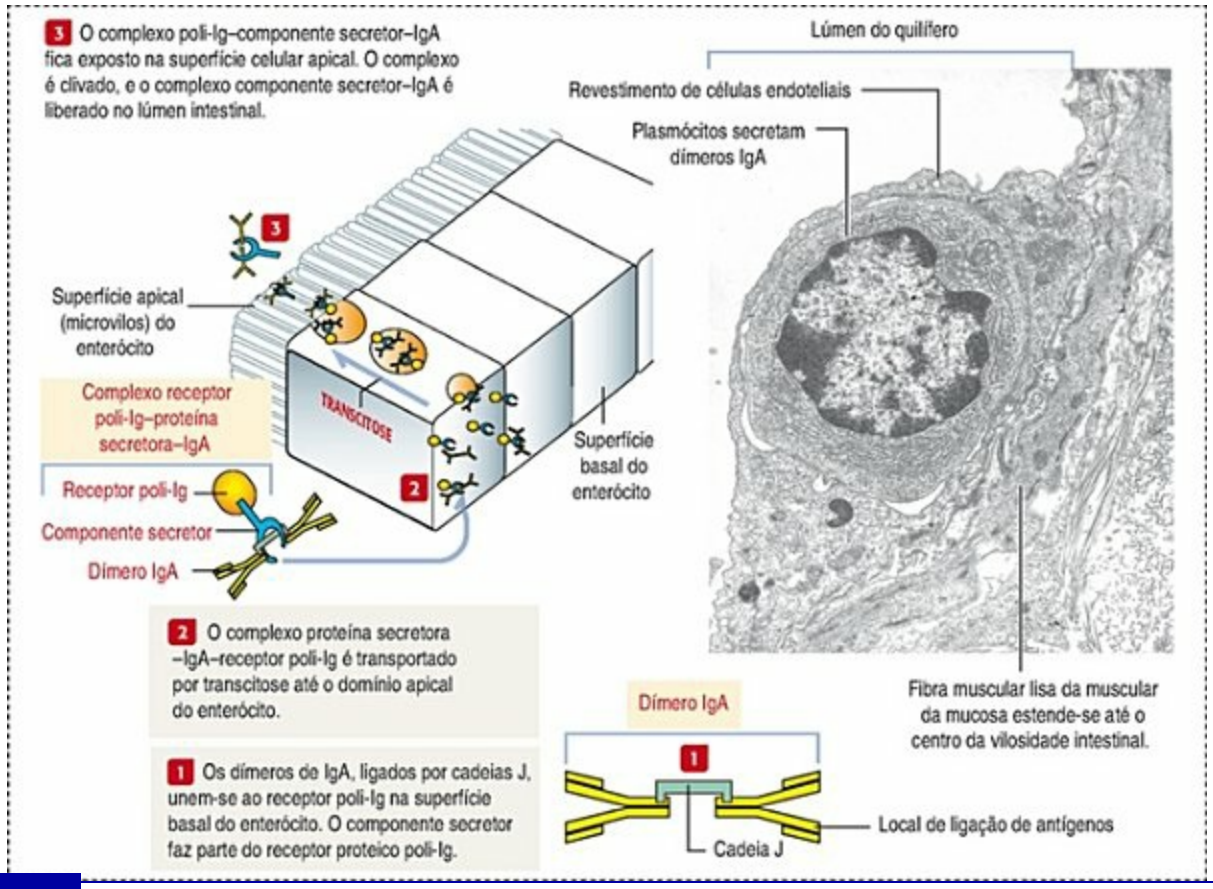


Figura 16-14 IgA dimérica: vigilância imunológica molecular do segmento intestinal

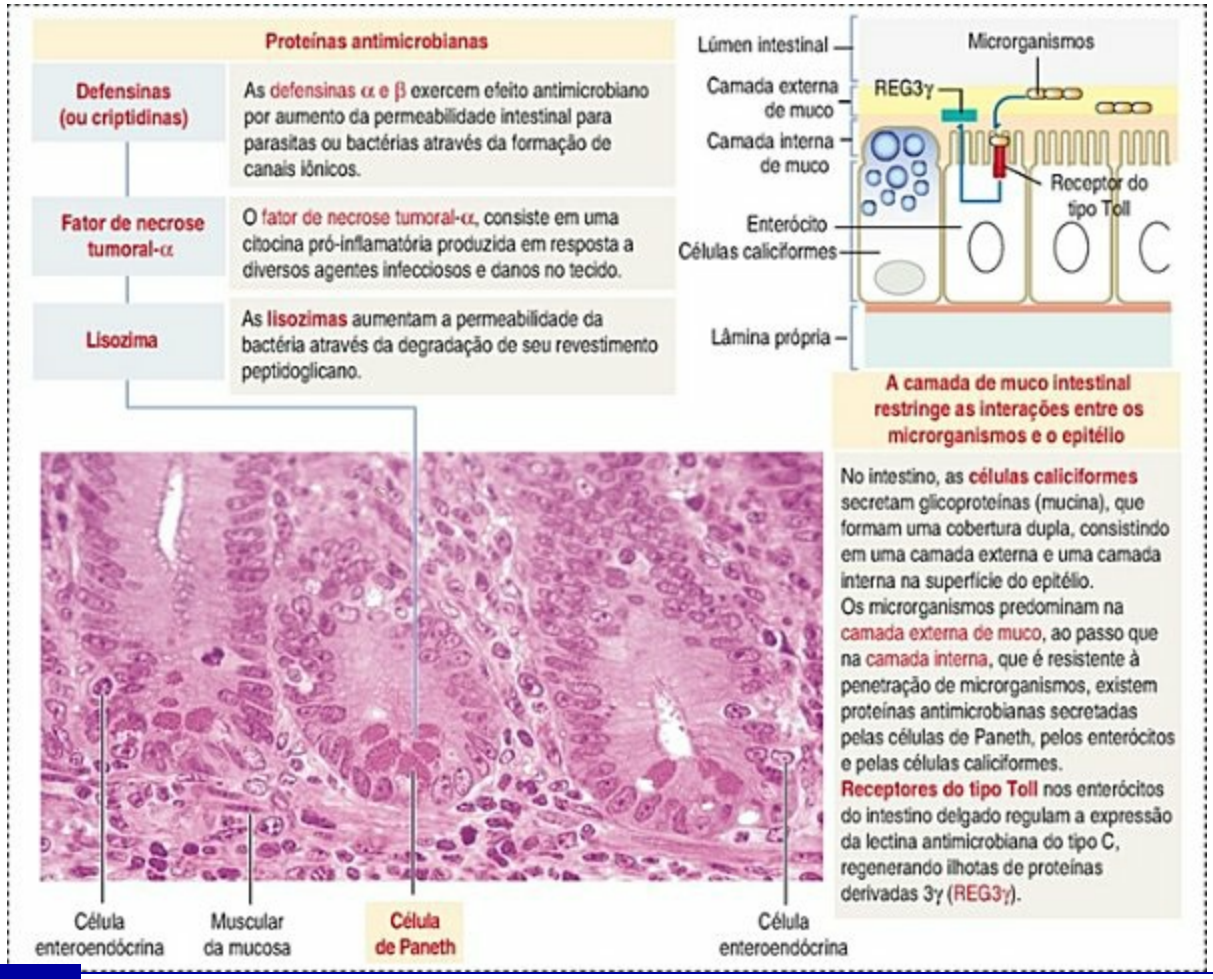


Figura 16-15 Células de Paneth: imunidade adaptativa

Plasmócitos e dímeros de IgA de secreção

Os **plasmócitos** secretam **dímeros de IgA** para o interior do lúmen intestinal, epitélio respiratório, glândula mamária em lactação e saliva nas glândulas salivares. A maioria dos plasmócitos está presente na **lâmina própria** das vilosidades intestinais, juntamente com **linfócitos, eosinófilos, mastócitos** e **macrófagos**.

As moléculas de IgA secretadas pelos plasmócitos são transportadas da lâmina própria para o lúmen intestinal por um **mecanismo de transcitose** que compreende os seguintes passos (Fig. 16-14): (1) a IgA é secretada para o interior da lâmina própria como molécula dimérica associada a um peptídeo juncional, denominado **cadeia J**; (2) o dímero de IgA liga-se a um receptor específico, designado receptor de **poli-imunoglobulinas** (ou **receptor poli-Ig**), expresso na superfície basolateral da célula epitelial intestinal. O receptor poli-Ig-IgA liga-se a um **componente secretor** extracelular; (3) o **complexo receptor poli-Ig-IgA-componente secretor é internalizado e transportado pelas células para a superfície apical** da célula epitelial (transcitose); (4) na superfície apical, o complexo é clivado enzimaticamente e o **complexo IgA-componente secretor é liberado no lúmen intestinal**. O componente secretor protege o IgA dimérico contra a degradação proteolítica; (5) os

anticorpos IgA previnem a fixação de bactérias e toxinas nas células epiteliais; (6) o excesso de dímeros IgA difunde-se da lâmina própria para a corrente sanguínea e é excretado no lúmen intestinal como componente da bile.

Células de Paneth

Todas as células intestinais, principalmente as **células de Paneth**, secretam proteínas antimicrobianas para limitar o contato bactéria-enterócito. A maioria dessas proteínas mata as bactérias diretamente por meio da degradação enzimática da parede bacteriana ou por meio da interrupção da membrana interna da bactéria. Um grupo de proteínas antimicrobianas impede as bactérias de utilizar metais pesados, como o ferro, importantes para o crescimento bacteriano.

As proteínas antimicrobianas são retidas no muco da superfície intestinal. Portanto, o muco protege a superfície dos enterócitos de duas maneiras: (1) criando uma barreira que limita o acesso direto de bactérias ao epitélio e (2) concentrando as proteínas antimicrobianas perto da superfície do enterócito. As proteínas antimicrobianas estão praticamente ausentes do conteúdo alimentar presente no lúmen intestinal.

As células de Paneth estão presentes na base das glândulas intestinais (de Lieberkühn) e têm meia-vida de cerca de 20 dias. As células de Paneth, com formato piramidal, possuem um domínio basal contendo retículo endoplasmático granular. A região apical contém numerosos grânulos proteicos (Figs. 16-15 e 16-16).

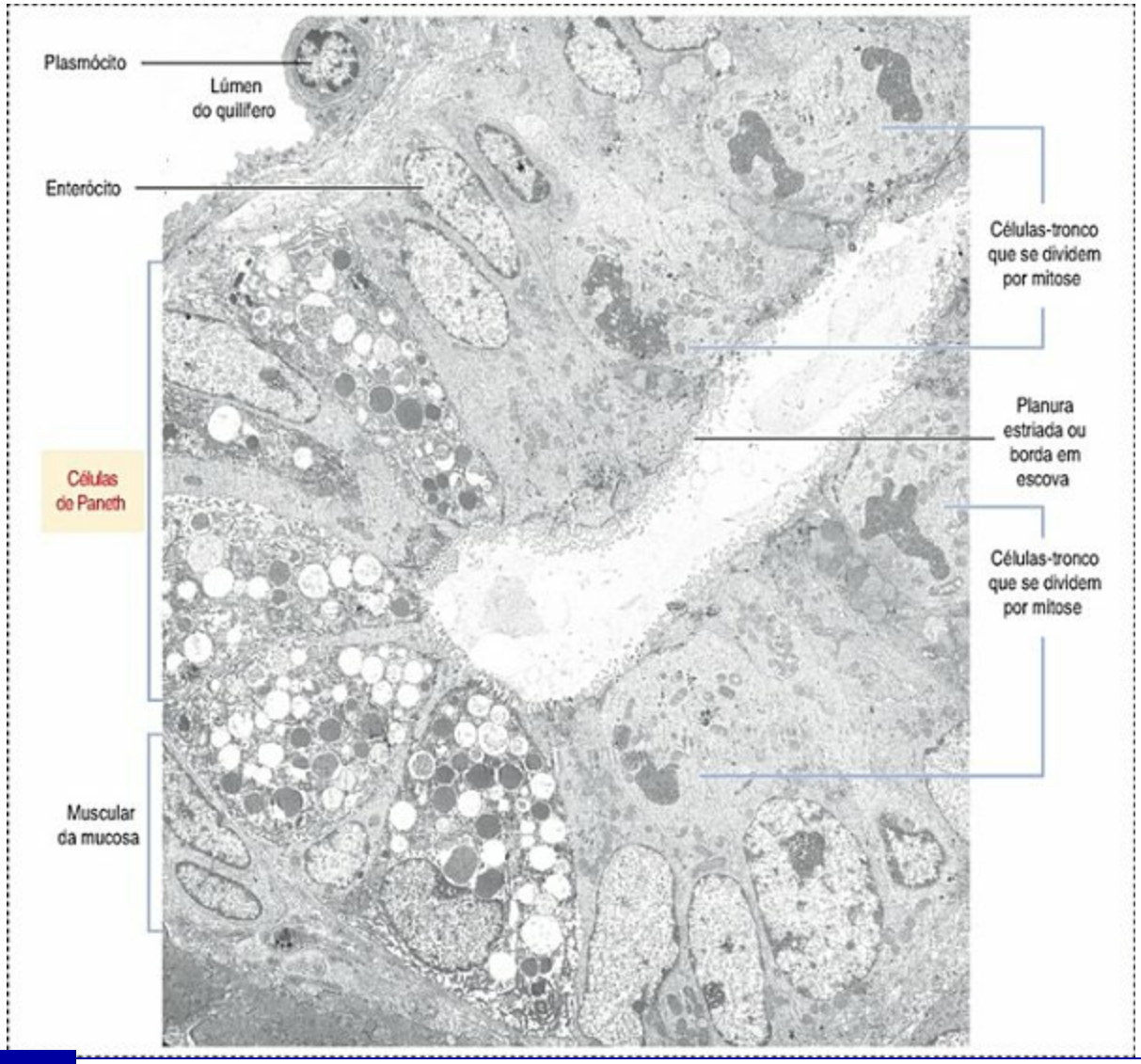


Figura 16-16 Base da glândula intestinal (de Lieberkühn)

Os três principais produtos contidos nos grânulos das células de Paneth são (1) o **fator de necrose tumoral-α (TNF-α)**, (2) a **lisozima** e (3) um grupo de proteínas conhecidas como **defensinas** ou **criptidinas**. A expressão de determinado tipo de proteína antimicrobiana é controlada pela sinalização celular advinda das bactérias. Por exemplo, o **receptor do tipo Toll** dos enterócitos controla a expressão de lectina tipo C antimicrobiana **REG3γ** (de proteína 3γ derivada da ilhota para regeneração) no intestino delgado. O **NOD2** (proteína 2 contendo domínio de ligação a nucleotídios durante a oligomerização) controla a expressão de defensinas.

As defensinas são produzidas continuamente ou em resposta a produtos microbianos ou citocinas pró-inflamatórias (p. ex., TNF-α). Como mencionado na discussão sobre a barreira de permeabilidade intestinal, a TNF-α é uma citocina pró-inflamatória produzida em resposta aos diversos agentes infecciosos e à lesão tecidual.

O efeito antimicrobiano das defensinas é baseado na ausência de colesterol e na abundância de fosfolipídios carregados negativamente na membrana dos microrganismos. As defensinas rompem a membrana dos microrganismos pelo fato de se inserirem nas membranas fosfolipídicas. As defensinas aumentam o recrutamento de

células dendríticas para o local da infecção e facilitam a captura de antígenos, formando complexos antígeno-defensina.

A lisozima é uma enzima proteolítica que cliva ligações de peptidoglicanos. Os peptidoglicanos estão presentes em bactérias, mas não em células humanas. Bactérias tratadas com lisozimas incham e rompem-se como resultado da entrada de água na célula. As defensinas possuem efeito antimicrobiano pelo aumento da permeabilidade da membrana de um organismo-alvo (parasitas ou bactérias) através da formação de canais iônicos.

Significado clínico: doenças inflamatórias intestinais

As doenças inflamatórias intestinais incluem **colite ulcerativa** e **doença de Crohn**. Ambas são clinicamente caracterizadas por diarreia, dor e crises periódicas. A **colite ulcerativa pode afetar a mucosa do intestino grosso. A doença de Crohn afeta qualquer segmento do sistema digestório, na parte intestinal.**

Na **doença de Crohn**, ocorre um processo inflamatório crônico que envolve o íleo terminal, mas que também pode ser observado no intestino grosso. As células inflamatórias (neutrófilos, linfócitos e macrófagos) produzem citocinas que causam lesões na mucosa intestinal (Fig. 16-17).

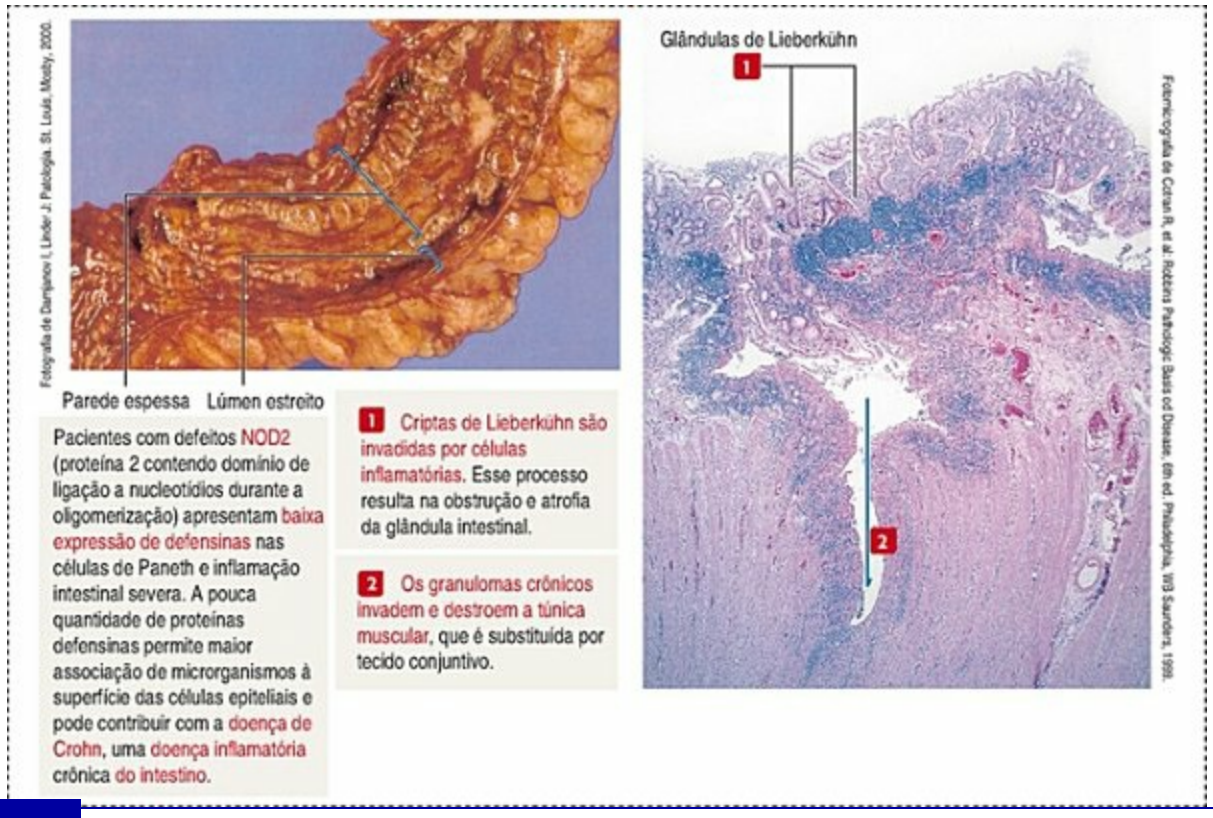


Figura 16-17 Doença de Crohn

A alteração inicial da mucosa intestinal caracteriza-se pela infiltração de

neutrófilos nas glândulas de Lieberkühn. Esse processo resulta na destruição das glândulas intestinais em virtude da formação de **abscessos** e da progressiva **atrofia** e **ulceração** da mucosa.

O processo inflamatório crônico pode se estender para a túnica submucosa e a túnica muscular. A presença de **granulomas**, que representam um acúmulo de células imunes como os linfócitos, é uma característica típica da doença de Crohn.

As principais complicações da doença são a **obstrução intestinal pela fibrose** e a **formação de fístulas** em outros segmentos do intestino delgado, além de **perfurações intestinais**. Os segmentos afetados pela doença de Crohn são separados por trechos normais dos segmentos intestinais.

A causa da doença de Crohn é desconhecida. Há grandes evidências sugerindo que a doença origina-se a partir de interações desreguladas entre microrganismos e o epitélio intestinal. Os pacientes com doença inflamatória intestinal possuem maior quantidade de bactérias associadas à superfície das células epiteliais, sugerindo uma falha nos mecanismos que limitam o contato direto entre microrganismos e o epitélio. Um fator de contribuição é a resposta imunológica reativa da mucosa intestinal, determinada pela troca de sinalização anormal com as bactérias residentes (microbiotas). Em indivíduos geneticamente suscetíveis, a doença inflamatória intestinal ocorre quando o mecanismo imunológico da mucosa considera as microbiotas (microrganismos presentes em indivíduos normais e saudáveis) como patogênicas, desencadeando uma resposta imunológica.

Conforme discutimos anteriormente (Fig. 16-11), as citocinas produzidas pelos linfócitos T auxiliares dentro da mucosa intestinal provocam uma resposta pró-inflamatória que caracteriza a doença inflamatória intestinal. Na doença de Crohn, os **linfócitos T *helper* ou auxiliares** (linfócitos Th1) produzem TNF-α e interferon-γ. Como o TNF-α é uma citocina pró-inflamatória, os anticorpos dessa citocina são administrados aos pacientes com doença de Crohn para atenuar a atividade pró-inflamatória.

Significado clínico: síndromes de má absorção

As síndromes de má absorção são caracterizadas por déficit na absorção de gorduras, proteínas, carboidratos, sais e água pela mucosa do intestino delgado.

Essas síndromes podem ser causadas por (1) **digestão anormal de gorduras e proteínas** decorrente de doenças pancreáticas (pancreatite ou fibrose cística) ou **ausência de solubilização das gorduras atribuída à secreção biliar deficiente** (doença hepática ou obstrução do fluxo da bile para o duodeno); (2) **anormalidades enzimáticas na planura estriada**, em que dissacaridases e peptidases não conseguem hidrolisar carboidratos (intolerância à lactose) e proteínas, respectivamente; e (3) **defeito no transporte transepitelial pelos enterócitos**.

As síndromes de má absorção afetam muitos sistemas orgânicos. A **anemia** ocorre quando a vitamina B_{12}, o ferro e outros cofatores não conseguem ser absorvidos. Distúrbios no sistema musculoesquelético são observados quando as proteínas, o cálcio e a vitamina D não são absorvidos. Uma característica típica das síndromes da má absorção é a **diarreia**.

INTESTINO GROSSO

O intestino grosso é formado por vários segmentos sucessivos: (1) o **ceco**, do qual se projeta o **apêndice**; (2) os colos (**cólons**) **ascendente**, **transverso** e **descendente**; (3) o **cólon sigmoide**; (4) o **reto** e (5) o **ânus**.

As pregas circulares e as vilosidades intestinais não são encontradas após a valva ileocecal. Numerosas aberturas de **glândulas intestinais tubulosas** ou **criptas de Lieberkühn** são características da mucosa do colo (Fig. 16-18).

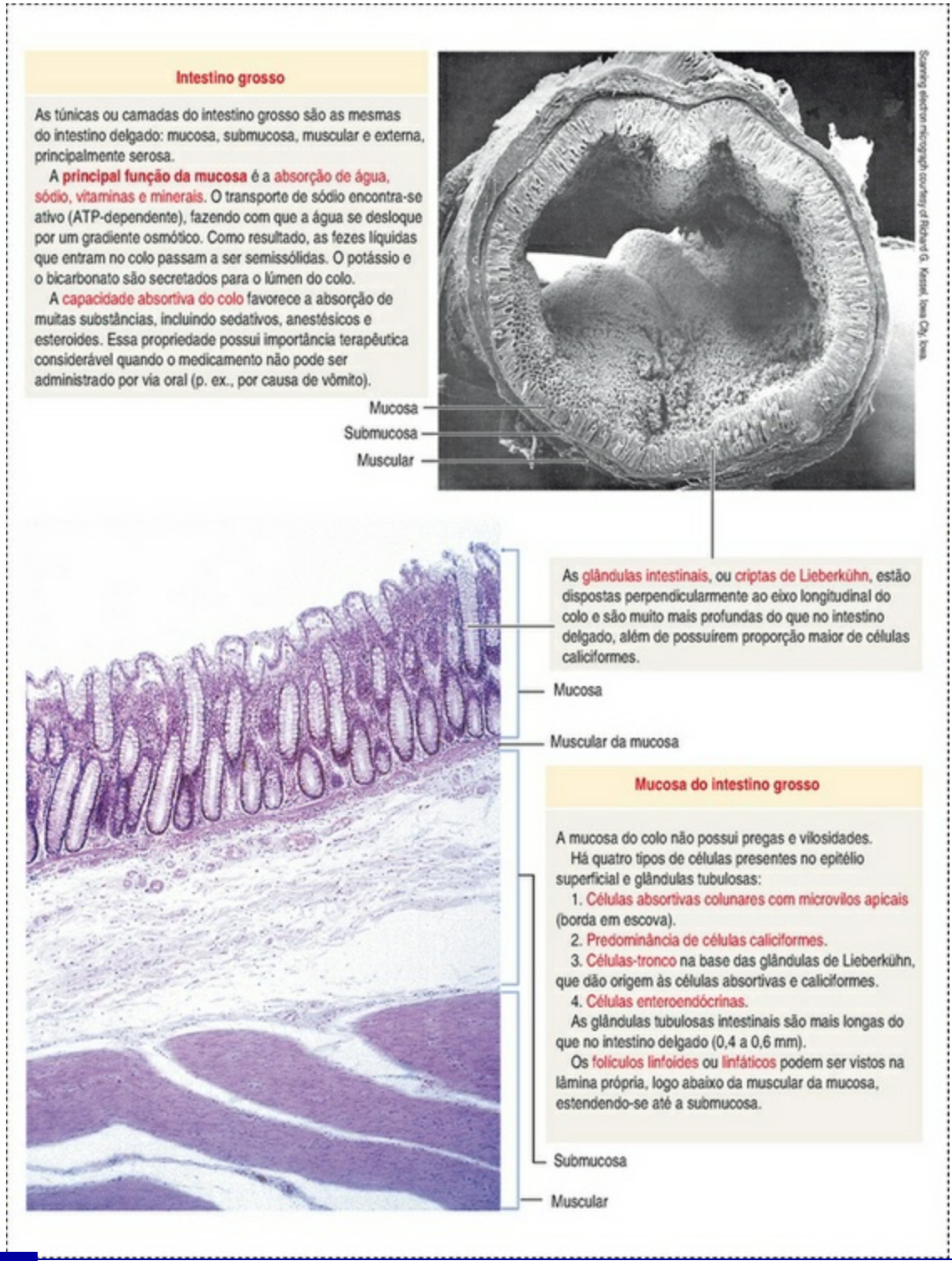


Figura 16-18 Intestino grosso

O revestimento das glândulas tubulosas do colo consiste no seguinte (Figs. 16-19 e 16-20):

1. **Epitélio superficial cilíndrico simples**, formado por **enterócitos** absortivos e **células caliciformes**. Os enterócitos possuem **microvilos apicais curtos**, e as células participam do **transporte de íons e água**. Todas as regiões do colo absorvem íons Na^+ e Cl^-, e esse processo é facilitado pelos canais da membrana plasmática e regulado por mineralocorticoides. A aldosterona aumenta o número de canais de Na^+ e, consequentemente, a absorção de Na^+. Os íons Na^+ que entram nos enterócitos são

eliminados através de uma bomba de Na^+. As células caliciformes secretam muco que lubrifica a mucosa superficial e atua como barreira protetora.

2. **Epitélio glandular**, que reveste as glândulas ou criptas de Lieberkühn, é formado por enterócitos, células caliciformes em grande quantidade, células-tronco e **células enteroendócrinas** dispersas. As células de Paneth podem estar presentes no ceco.

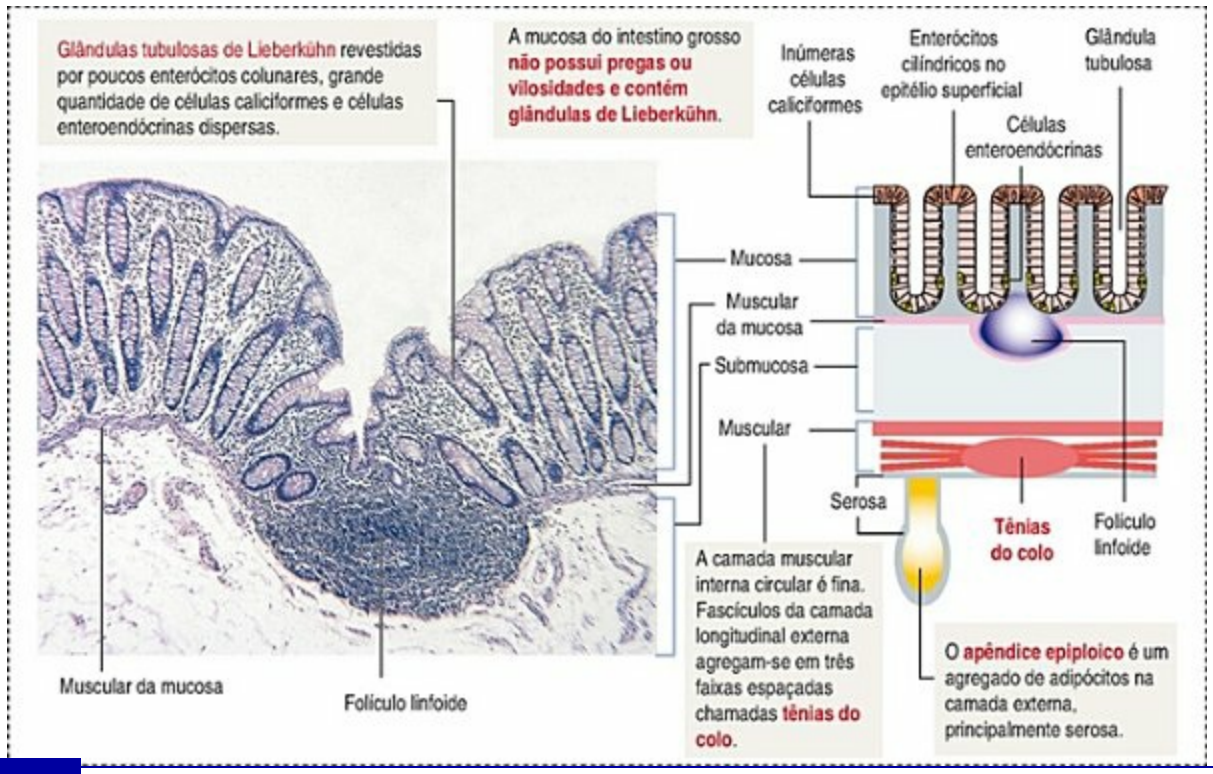


Figura 16-19 Intestino grosso

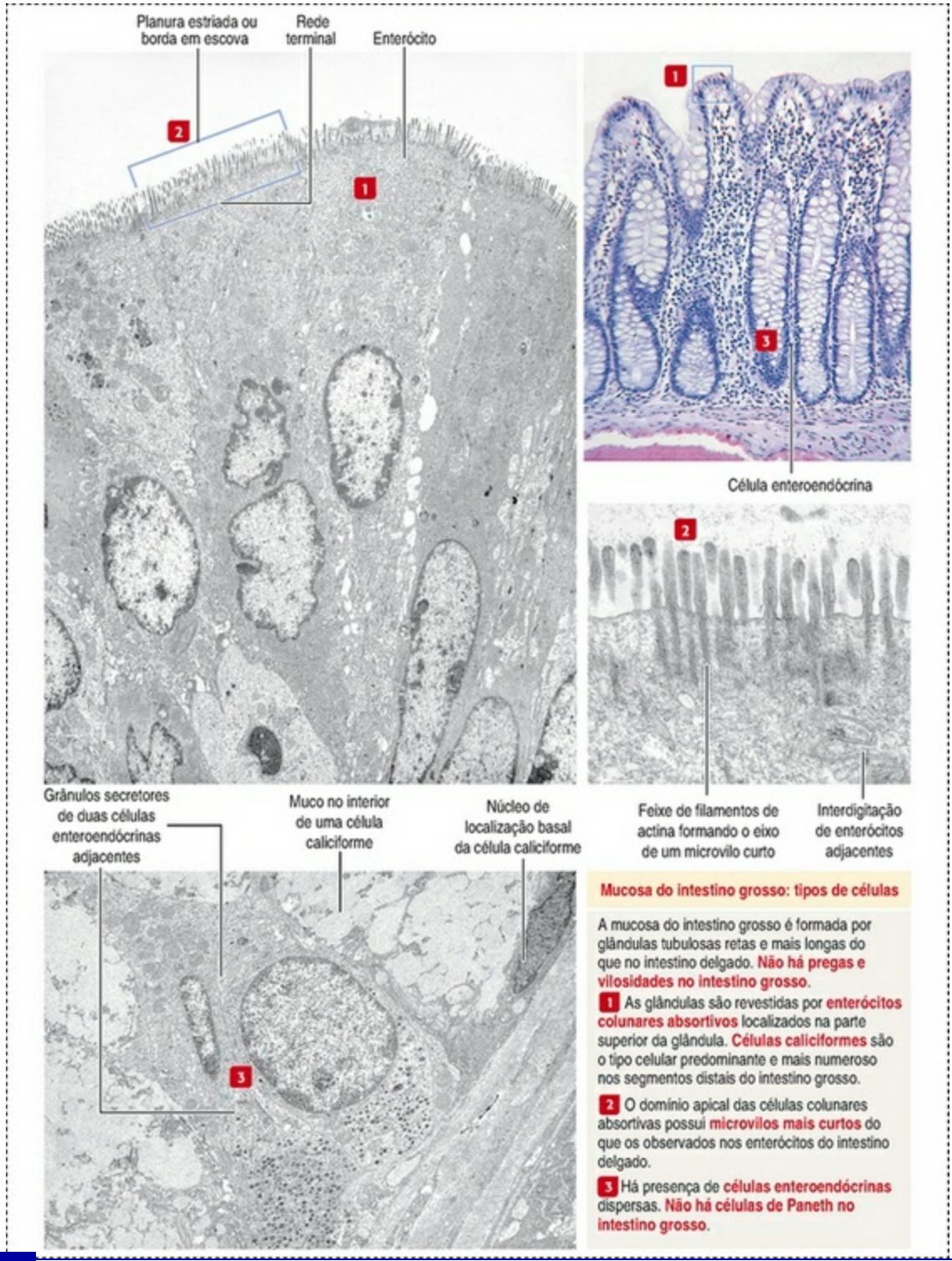


Figura 16-20 Tipos de células epiteliais das glândulas do intestino grosso

Uma lâmina própria, subjacente ao epitélio superficial, e uma muscular da mucosa estão presentes, assim como **folículos linfoides** que penetram na submucosa. Glândulas não estão presentes na submucosa.

A túnica muscular possui uma característica distinta: os feixes de sua camada longitudinal externa fundem-se para formar as tênias do colo (***taeniae coli***). As tênias do colo consistem em três faixas orientadas longitudinalmente, cada uma com 1 cm de largura. A contração das tênias do colo e da camada muscular circular formam as saculações do colo, chamadas **haustrações**.

A serosa possui sacos esparsos de tecido adiposo, os **apêndices epiploicos**, os quais

representam uma característica singular do colo, juntamente com as haustrações.

O **apêndice** (Fig. 16-21) é um divertículo do ceco e possui túnicas semelhantes às túnicas do intestino grosso. Os aspectos estruturais característicos do apêndice são o **tecido linfoide**, representado por múltiplos folículos linfoides, e os **linfócitos**, que se infiltram na lâmina própria. Os folículos linfoides penetram pela mucosa e submucosa e interrompem a continuidade da camada muscular da mucosa.

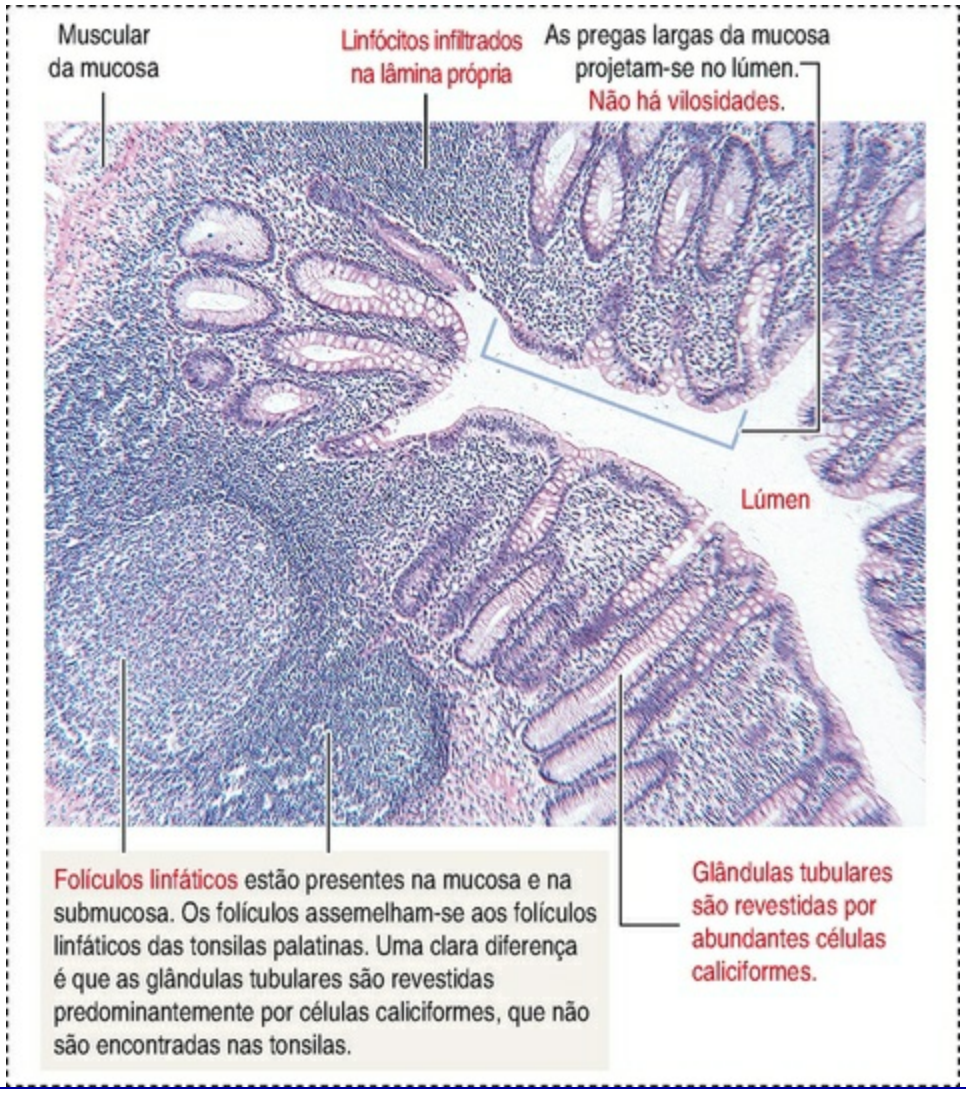


Figura 16-21 Apêndice

O **reto**, a porção terminal do sistema digestório na parte intestinal, é uma continuação do colo sigmoide. É formado por duas partes: (1) a parte superior, ou reto propriamente dito, e (2) a parte inferior, ou canal anal. A mucosa é mais espessa, com veias proeminentes e glândulas intestinais mais longas (0,7 mm) do que no intestino delgado e é revestida principalmente por células caliciformes. No nível do canal anal, as glândulas desaparecem gradualmente e a serosa é substituída por uma adventícia.

O **canal anal** estende-se da junção anorretal até o ânus (Fig. 16-22). Uma característica da mucosa do canal anal é ser representada por oito a 10 **colunas anais** longitudinais. A base das colunas anais é a **linha pectinada**. As colunas anais são

conectadas em suas bases por **válvulas anais**, correspondendo a pregas transversais da mucosa. Pequenas bolsas, denominadas **seios anais**, são encontradas atrás das válvulas. As **glândulas mucosas anais** abrem-se em cada seio.

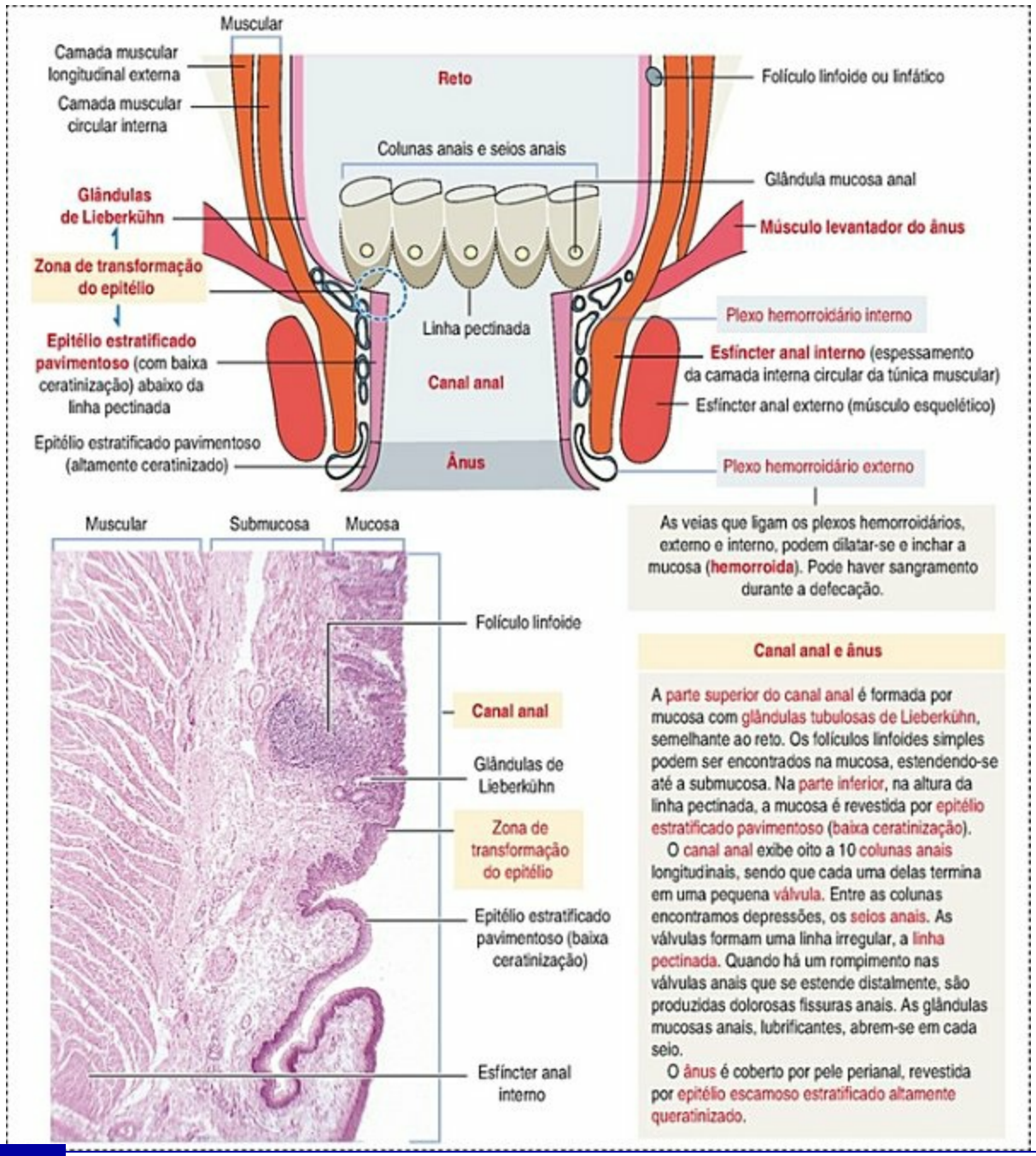


Figura 16-22 Reto, canal anal e ânus

As válvulas e os seios anais impedem o escape de conteúdo a partir do ânus. Quando o canal anal está distendido com fezes, as colunas, os seios e as valvas achatam-se, e o muco é liberado pelos seios para lubrificar a passagem das fezes.

Após a linha pectinada, o epitélio simples cilíndrico da mucosa retal é substituído por um **epitélio pavimentoso estratificado**. Essa **zona de transformação epitelial** apresenta importância clínica com relação à patologia: o adenocarcinoma colorretal origina-se acima da zona de transformação; o carcinoma epidermoide origina-se abaixo

dela (canal anal).

No ânus, **a camada circular interna de músculo liso se espessa para formar o esfíncter anal interno**. A camada longitudinal externa de músculo liso estende-se por cima do esfíncter e fixa-se ao tecido conjuntivo. Abaixo dessa zona, a mucosa dá lugar à pele delgada da região anal, apresentando típica epiderme (epitélio estratificado pavimentoso ceratinizado) e a derme com algumas glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas (**glândulas circum-anais** semelhantes às glândulas sudoríparas axilares). O **esfíncter anal externo** é formado por **músculo esquelético** e localiza-se dentro do músculo levantador do ânus, também com função de esfíncter.

Significado clínico: doença de Hirschsprung

Conforme abordado no Capítulo 8, Tecido Nervoso, durante a formação do tubo neural, as células da crista neural migram do neuroepitélio ao longo de vias definidas para tecidos nos quais se diferenciam em vários tipos celulares. Um destino das células da crista neural é o sistema digestório ou digestivo, na parte intestinal, onde elas se desenvolvem no **sistema nervoso entérico**. Esse sistema controla e coordena parcialmente os movimentos normais do sistema digestório, o que facilita a digestão e o transporte do conteúdo intestinal.

O intestino grosso, assim como o restante da parte baixa do sistema digestório (tubo digestório), é inervado pelo sistema nervoso entérico, recebendo impulsos dos nervos extrínsecos simpáticos e parassimpáticos e dos receptores dentro do intestino grosso.

O trânsito de material do intestino delgado para o intestino grosso é intermitente e regulado na junção ileocecal por um mecanismo de esfíncter: quando o esfíncter relaxa, as contrações do íleo impulsionam o conteúdo do intestino grosso.

As **contrações segmentares** na direção oroanal movem o conteúdo por curtas distâncias. O material passa do estado líquido para o estado semissólido quando atinge o colo descendente e o colo sigmoide. O reto normalmente está vazio. A contração do esfíncter anal interno fecha o canal anal. A defecação ocorre quando o esfíncter anal relaxa, como parte de um **reflexo retoesfinctérico** estimulado pela distensão do reto.

O trânsito lento através do colo leva à **constipação** (prisão de ventre) grave. Uma forma anormal de constipação é observada na **doença de Hirschsprung** (**megacolo congênito**), causada pela **ausência do sistema nervoso entérico em um segmento do colo distal** (Fig. 16-23). Essa doença, chamada de **aganglionose**, é o resultado de uma **interrupção na migração de células da crista neural**, as precursoras das células ganglionares intramurais do plexo de Meissner e do plexo de Auerbach.

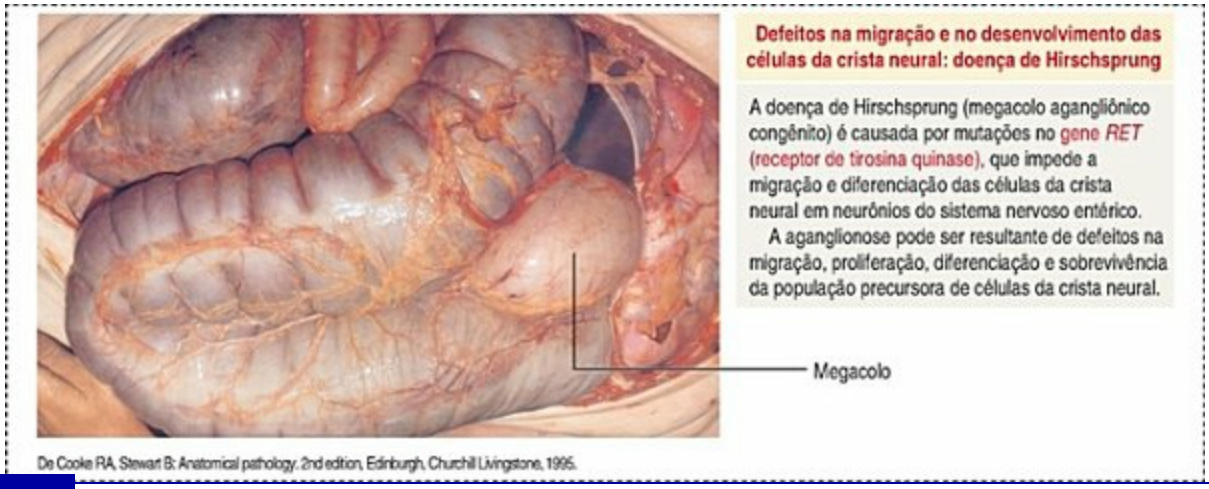


Figura 16-23 Doença de Hirschsprung (megacolo congênito)

A aganglionose é causada por mutações que afetam o gene ***RET***, que codifica o receptor tirosina quinase. A sinalização do RET é necessária para a formação das placas de Peyer (**Quadro 16-A**), para a migração das células da crista neural para os segmentos distais do intestino grosso e, também, para a diferenciação em neurônios do sistema nervoso entérico.

O segmento aganglionar contraído permanentemente não permite a entrada do conteúdo. Um aumento no tônus muscular do segmento oral resulta na sua dilatação, gerando, então, o megacolo ou megarreto. Essa doença é aparente logo após o nascimento, quando o abdome da criança se torna distendido, e pouco mecônio é eliminado.

O diagnóstico é confirmado por meio de biópsia da mucosa e da submucosa do reto, que mostra feixes nervosos espessos e irregulares, abundância de acetilcolinesterase detectada por imuno-histoquímica e ausência de células ganglionares. A remoção cirúrgica do segmento do colo afetado é o tratamento de escolha.

Significado clínico: gene da polipose familiar e tumorigênese colorretal

Tumores colorretais desenvolvem-se a partir de um **pólipo**, uma massa tumoral que se projeta para o lúmen intestinal. Alguns pólipos não são neoplásicos e são relativamente comuns em pessoas com 60 anos de idade ou mais. Os pólipos podem estar presentes em grande número (100 ou mais) nas **síndromes da polipose familiar**, assim como na **polipose adenomatosa familiar** e na **síndrome de Peutz-Jeghers**. A polipose familiar é determinada por mutações autossômicas dominantes, em particular no gene ***APC*** (**polipose adenomatosa do colo**). Mutações no gene *APC* foram detectadas em 85% dos tumores de colo, indicando que, assim como o gene do retinoblastoma (*Rb*), o gene herdado também é importante no desenvolvimento de formas esporádicas de câncer.

O gene *APC* codifica a **proteína APC** com afinidade de ligação por microtúbulos e pela β-**catenina**, uma molécula associada a um complexo de cateninas ligado à caderina

E (discutida no Cap. 1, Epitélio) e também um componente de complexos de transcrição nuclear.

Quando a β-catenina não faz parte do complexo catenina α, β, γ, a β-catenina livre interage com as proteínas de ligação do DNA de uma família de fatores de transcrição chamada fator **linfócito T–fator estimulador linfoide (Tcf3-Lef)** para formar um complexo transativador que estimula a transcrição imediata de genes-alvo (Fig. 16-24).

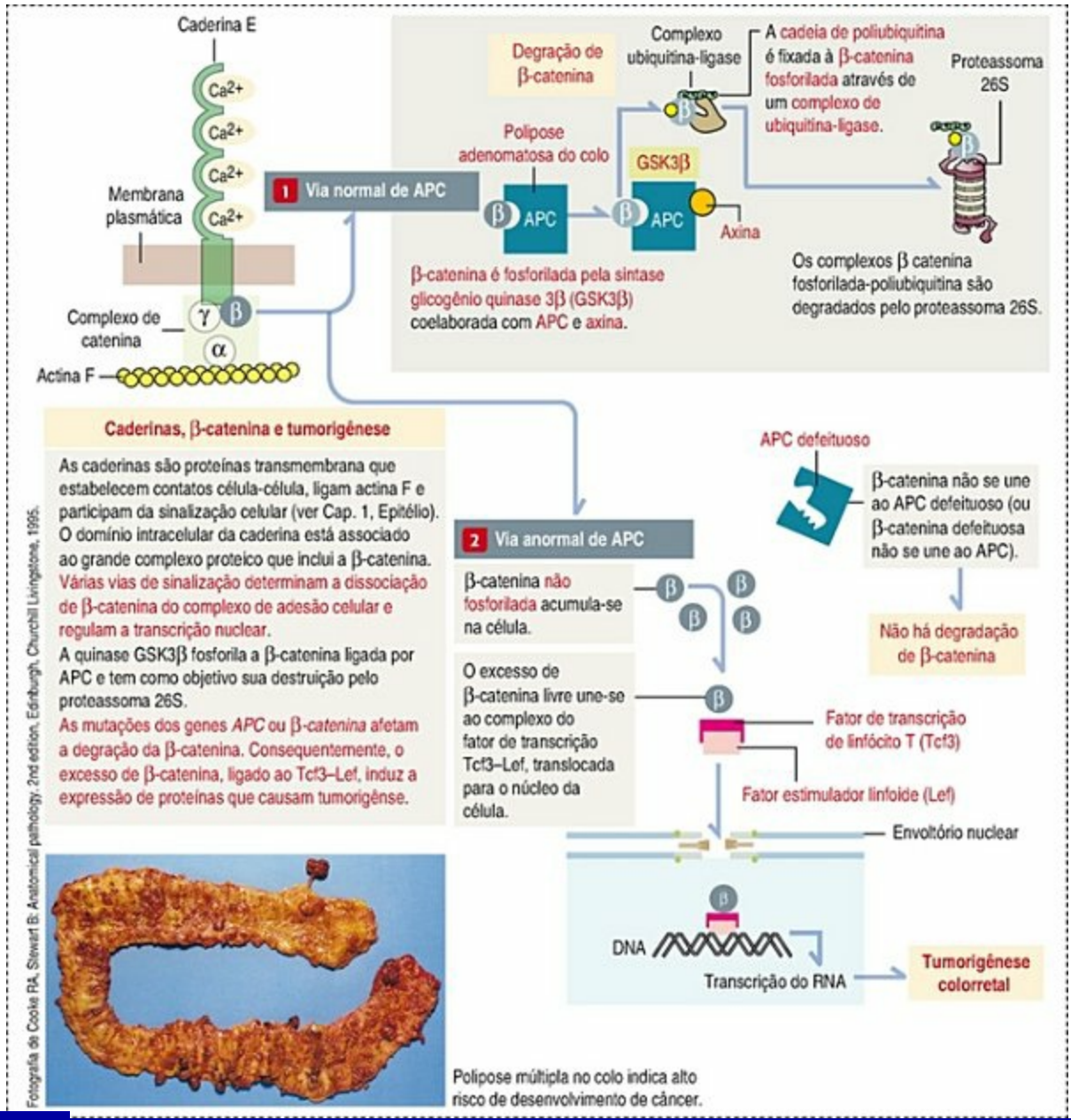


Figura 16-24 APC (polipose adenomatosa do colo) e câncer de colo

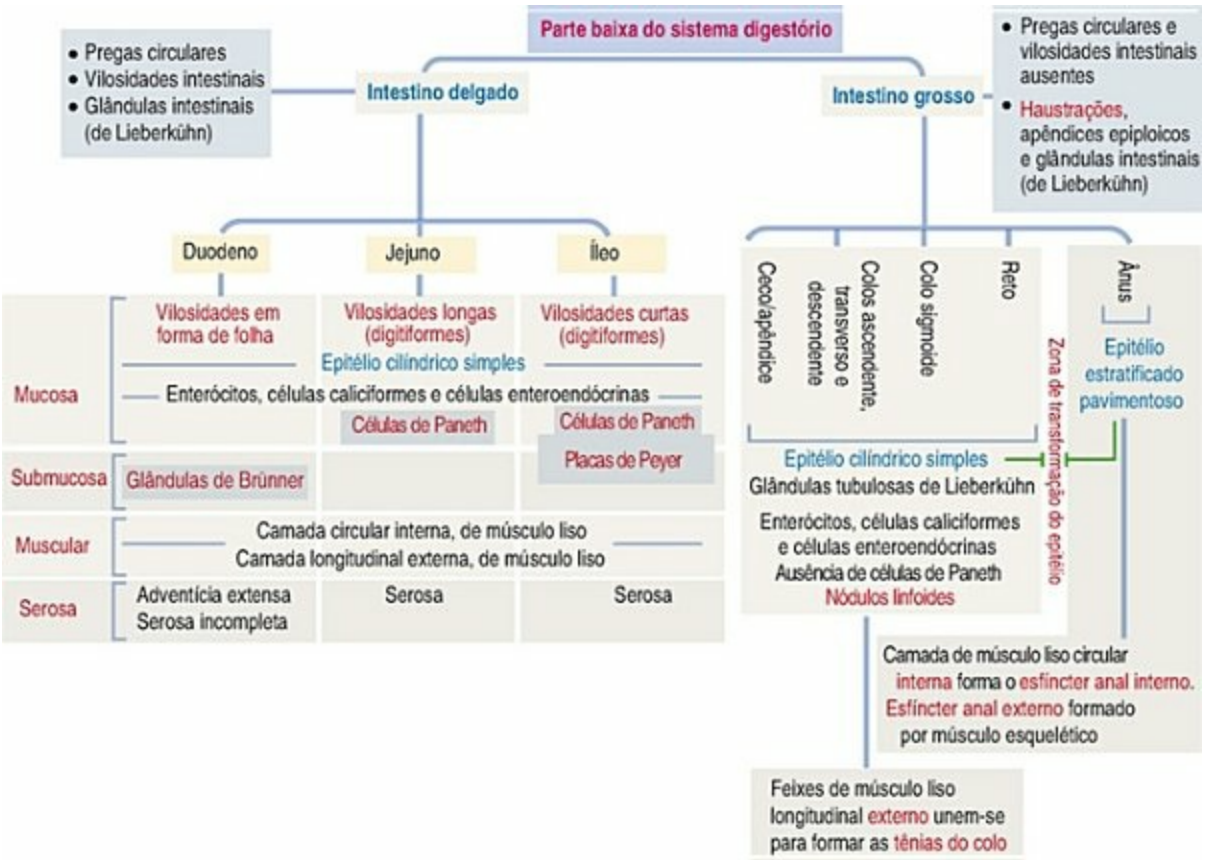
Quando a β-catenina livre se une à **sintase glicogênio quinase 3**β (GSK3beta;)–complexo axina-APC, ela é fosforilada pelo GSK3beta;. A **β-catenina fosforilada** é, então, reconhecida por um **complexo ubiquitina-ligase** que catalisa a fixação das cadeias de poliubiquitina para fosforilar β-catenina. Os conjugados de poliubiquitinas da β-catenina são rapidamente degradados pelo **proteassoma 26S**. A ausência da β-catenina inativa a via β-catenina-Tcf-Lef. Uma mutação no gene *APC* resulta em

proteína defeituosa que reduz o contato célula-célula e aumenta a quantidade de β-catenina disponível. O *APC* é, essencialmente, um gene supressor de tumores.

O gene *APC* também é um importante regulador da **via Wnt**, um sistema sinalizador expresso durante o início do desenvolvimento e a embriogênese (Cap. 3, Sinalização Celular). A via Wnt tem importante função no desenvolvimento de células derivadas da crista neural. As proteínas Wnt podem inativar o GSK3beta;, impedir a fosforilação da β-catenina e impedir sua destruição pelo proteassoma 26S. Consequentemente, um excesso de β-catenina se transloca para o núcleo e afeta a transcrição gênica.

Uma via defeituosa de β-catenina pode expressar em excesso o **fator de transcrição associado à microftalmia** (**MITF**). O papel do MITF na sobrevivência e proliferação das células do melanoma foi discutido no Capítulo 11, Sistema Tegumentar.

O **câncer colorretal hereditário não polipoide** (**HNPCC**) ou **síndrome de Lynch** é uma forma hereditária do câncer colorretal causada pela mutação em genes envolvidos no reparo de DNA. O HNPCC é um exemplo de câncer causado por **mutações de proteínas reparadoras de DNA**. Pacientes com a síndrome de HPNCC não apresentam grande número de pólipos no colo, típicos da síndrome de polipose familiar, mas pequeno número de pólipos ocorre frequentemente entre os que apresentam o gene.



Mapa conceitual | Parte Baixa do Sistema Digestório

Conceitos essenciais | Parte Baixa do Sistema Digestório

• **Intestino delgado**. As principais funções do intestino delgado são continuar no duodeno o processo de digestão

iniciado no estômago e absorver os alimentos digeridos pelas enzimas.

A **parede intestinal** é construída para realizar a absorção e impulsionar o conteúdo para o próximo segmento do intestino delgado.

Há quatro níveis de especializações para amplificar a superfície intestinal absortiva: (1) as **pregas circulares** (evaginações ou pregas permanentes da mucosa e de parte da submucosa); (2) as **vilosidades intestinais** (evaginações em forma de dedo exclusivas da mucosa; uma característica típica do intestino delgado); (3) as **glândulas ou criptas de Lieberkühn** (invaginações da mucosa entre as vilosidades adjacentes, que se estendem até a muscular da mucosa); e (4) os **microvilos** (especializações apicais dos enterócitos, as células absortivas do intestino delgado).

A **camada muscular da mucosa** junto ao epitélio de revestimento das vilosidades, às glândulas intestinais e ao tecido conjuntivo da lâmina própria são constituintes da túnica mucosa, e a camada muscular é o limite entre as túnicas mucosa e submucosa. A **túnica muscular**, formada por fibras musculares lisas em disposição circular interna e longitudinal externa, é responsável por misturar o conteúdo intestinal e pelos **movimentos peristálticos** do sentido proximal (oral) para o sentido distal (anal). O tecido conjuntivo frouxo é coberto pelo peritônio, revestido por um epitélio simples pavimentoso (mesotélio).

A parede intestinal é abundantemente suprida por vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos (derivados do plexo submucoso de Meissner e do plexo mioentérico de Auerbach, componentes do sistema nervoso autônomo). Há um **vaso linfático central (quilífero)** presente na lâmina própria das vilosidades intestinais. Um **plexo capilar das vilosidades** supre cada uma das vilosidades intestinais; um **plexo das glândulas intestinais** supre as glândulas de Lieberkühn.

• Os três principais segmentos do intestino delgado são (1) o **duodeno**, (2) o **jejuno** e (3) o **íleo**.

O **duodeno** apresenta **glândulas duodenais** (**de Brunner**) na submucosa, e as vilosidades são largas e curtas (em formato de folha). O **jejuno** tem **longas vilosidades digitiformes** (**em formato de dedo**), cada uma com um **proeminente quilífero central**. As glândulas de Brünner não estão presentes na submucosa. O **íleo** tem **vilosidades digitiformes mais curtas**. Uma característica importante são as **placas de Peyer**. As **células de Paneth** são encontradas na base das glândulas de Lieberkühn no duodeno, no jejuno e no íleo.

• As vilosidades intestinais e as glândulas de Lieberkühn são revestidas por um epitélio simples cilíndrico formado por (1) **enterócitos absortivos** (células cilíndricas, com microvilos apicais, que formam a planura estriada ou borda em escova); (2) **células caliciformes** (células secretoras de muco que formam um gel que protege o epitélio de abrasão mecânica e invasão por bactérias); (3) **células de Paneth** (que produzem as proteínas bacteriostáticas defensinas, fator de necrose tumoral-α e lisozima); e (4) as **células enteroendócrinas**. Uma **célula-tronco** origina todos esses tipos celulares. A superfície do epitélio é coberta pelo **glicocálice**, formado por resíduos de oligossacarídeos de glicoproteínas, que são enzimas envolvidas no processo digestório.

Os enterócitos estão envolvidos na absorção de proteínas, carboidratos, lipídios, cálcio e outras substâncias.

As **enzimas pancreáticas proteolíticas** quebram as proteínas em peptídeos e aminoácidos. Uma vez absorvidos, os peptídeos são clivados por peptidases citoplasmáticas em aminoácidos.

A amilase pancreática e a salivar, e as enzimas (oligossacaridases) presentes na membrana plasmática dos microvilos intestinais convertem os açúcares em monossacarídeos (galactose e glicose), que são transportados para dentro do enterócito por um **sistema carreador dependente de Na^+**.

Os lipídios são emulsificados no lúmen intestinal pelos sais biliares e pela lipase pancreática, e formando **micelas** (ácidos graxos e monoglicerídeos). As micelas difundem-se para o citoplasma do enterócito ligadas a **proteínas de ligação a ácidos graxos** e esterificadas em triglicerídeos no retículo endoplasmático agranular. Os triglicerídeos são transportados para o Aparelho de Golgi e convertidos em **quilomícrons (complexos apoproteínas-lipídios)**. Os quilomícrons são liberados no espaço intercelular dos enterócitos e no quilífero central.

As **síndromes de má absorção** podem ser causadas pela digestão anormal de gorduras e proteínas e decorrência de doenças pancreáticas (pancreatite e fibrose cística ou pela ausência de solubilização de gorduras por uma secreção de bile deficiente (por doença hepática ou obstrução do fluxo biliar para o duodeno). Anomalias nas enzimas da planura estriada dificultam a absorção de proteínas e carboidratos (intolerância à lactose). Transporte anormal através dos enterócitos também pode causar as síndromes de má absorção.

A **anemia** pode ocorrer quando o **complexo fator intrínseco-vitamina B**$_{12}$, o ferro e outros cofatores não são absorvidos. **Alterações funcionais do sistema musculoesquelético** ocorrem quando proteínas, cálcio e vitamina D não são absorvidos.

As **células enteroendócrinas** produzem gastrina, secretina e colecistocinina. A distribuição e a função das células enteroendócrinas estão resumidas nos Conceitos Essenciais do Capítulo 15, Parte Alta do Sistema Digestório.

• O intestino delgado é protegido dos patógenos por (1) muco, um revestimento em gel viscoso produzido pelas células caliciformes; (2) uma barreira de permeabilidade intestinal ligada aos enterócitos adjacentes; (3) **placas de Peyer e células M associadas** do epitélio intestinal, participando da vigilância dos antígenos; (4) neutralização de antígenos por **IgA**, produzidos pelos plasmócitos da lâmina própria das vilosidades intestinais e transportados até o lúmen intestinal pelos enterócitos (por um mecanismo chamado **transcitose**); e (5) inativação de patógenos microbianos por **proteínas antimicrobianas**, produtos das **células de Paneth**.

Um defeito no sistema de proteção é responsável pelas **doenças inflamatórias intestinais**, incluindo **colite ulcerativa** (intestino grosso) e **doença de Crohn** (envolvendo o íleo terminal, mas também observada no intestino grosso).

• O **intestino grosso** é formado (1) pelo **ceco** e **apêndice** associado; (2) pelos **colos ascendente**, **transverso** e **descendente**; (3) pelo **colo sigmoide**; (4) pelo **reto**; e (5) pelo **ânus**.

As pregas circulares e as vilosidades intestinais não são observadas após a válvula ileocecal. A mucosa do intestino grosso é revestida por um epitélio simples cilíndrico formado por enterócitos e muitas células caliciformes. Os enterócitos têm microvilos apicais curtos. Uma das principais funções dos enterócitos no intestino grosso é o transporte de água e íons. Os produtos secretados pelas células caliciformes lubrificam a superfície da mucosa.

As glândulas de Lieberkühn estão presentes. Elas contêm células enteroendócrinas e células-tronco. As **células de Paneth não estão presentes** (elas podem estar presentes no ceco).

Uma característica típica do intestino grosso é a presença das **tênias do colo**, formadas por feixes fusionados da camada muscular longitudinal externa. A contração das tênias do colo e da camada de músculo liso circular interna produz saculações periódicas denominadas **haustrações**.

O **apêndice** é um divertículo do ceco. Folículos ou nódulos linfoides proeminentes são observados na mucosa e na submucosa.

O reto, a parte terminal do intestino grosso e a continuação do colo sigmoide são formados por duas regiões: (1) a região superior, ou **reto propriamente dito**, e (2) a região inferior, ou **canal anal**, que se estende desde a junção

anorretal até o ânus.

A mucosa do reto apresenta longas glândulas de Lieberkühn; as glândulas desaparecem no terço médio do canal anal. As **colunas anais** estão presentes no canal anal. Elas são formadas por válvulas anais, que são pregas transversais da mucosa, e seios anais, com glândulas mucosas abaixo das válvulas que secretam muco. As colunas anais impedem o escape de conteúdo a partir do ânus. Um rompimento originário nas válvulas anais e que se estenda distalmente provoca as dolorosas **fissuras anais**.

A base das colunas anais forma a **linha pectinada**. Após a linha pectinada, o **epitélio simples cilíndrico da mucosa retal é substituído por um epitélio estratificado pavimentoso (zona de transformação do epitélio)**, e a camada circular interna de músculo liso se espessa para formar o **esfíncter anal interno**. Além dessa região, a mucosa anal é revestida por um epitélio estratificado pavimentoso estratificado ceratinizado, e a derme contém glândulas sudoríparas e sebáceas **(glândulas circum-anais)**. O **esfíncter anal externo**, formado por músculo esquelético, está presente.

- A **doença de Hirschsprung (megacolo congênito)** é causada por um defeito na migração e diferenciação de células da crista neural, que originam os neurônios do sistema nervoso entérico.

A **polipose familiar** e a **tumorigênese colorretal** são determinadas por um defeito na proteína polipose adenomatosa do cólon (APC), que impede o descarte normal de β-catenina. O excesso dessa proteína, ligado ao **complexo transativador fator linfoide-fator potencializador linfoide (Tcf3-Lef)**, ativa os genes que causam a tumorigênese colorretal.

17.

GLÂNDULAS DIGESTÓRIAS

TIPOS DE GLÂNDULAS DIGESTÓRIAS

As glândulas digestórias possuem as funções de **lubrificação**, **proteção**, **digestão** e **absorção** mediadas por seus produtos de secreção, que são liberados na cavidade oral e no duodeno.

As três principais glândulas digestórias são:

1. As **glândulas salivares maiores** (parótidas, submandibulares e sublinguais), associadas à cavidade oral por meio de ductos excretores independentes. As **glândulas salivares menores** possuem pequenos túbulos ramificados e estão localizadas na submucosa oral e na língua. Em conjunto, elas contribuem para a produção da **saliva**, o produto das glândulas salivares.
2. O **pâncreas exócrino** secreta sua secreção, contendo diversos produtos de natureza aquosa e enzimática, no lúmen do duodeno. A função endócrina do pâncreas (representada pelas **ilhotas de Langerhans**) é descrita no Capítulo 19, Sistema Endócrino.
3. O **fígado**, que é uma glândula mista, ou seja, tem funções endócrina e exócrina, recebe rico suprimento sanguíneo e libera **bile** no duodeno. A bile é uma mistura de componentes orgânicos e inorgânicos que permite a absorção de gorduras no intestino delgado.

A estrutura e a função da **vesícula biliar** estão inclusas no final da seção sobre o fígado.

Sistema de ductos ramificados de uma glândula salivar

Começamos com a análise da organização geral de uma glândula salivar, em particular seus ductos excretores ramificados (**Quadro 17-A**).

Quadro 17-A Classificação das glândulas exócrinas

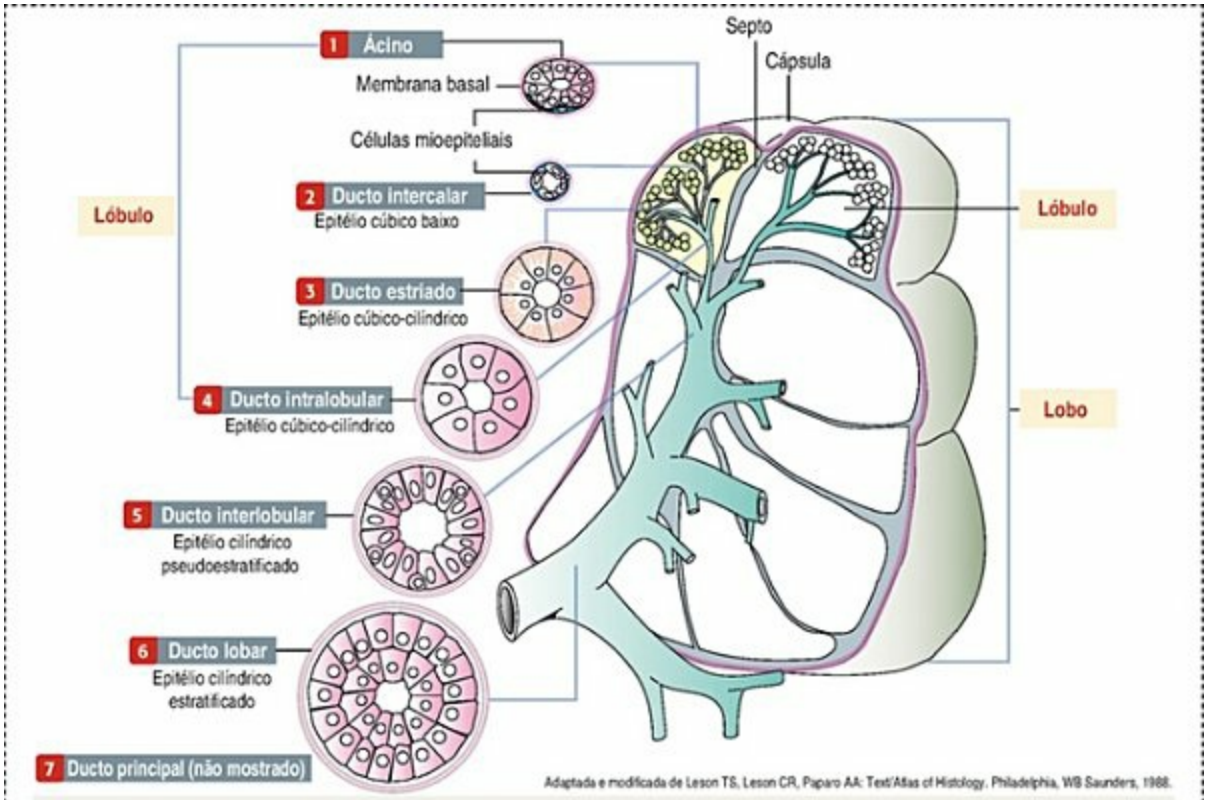
• Dependendo da **estrutura do ducto excretor**, as glândulas podem ser divididas em **simples** (ducto não ramificado) e

ramificadas ou **compostas** (ducto ramificado).

- De acordo com a **estrutura das unidades secretoras,** as glândulas podem ser classificadas como **tubulares** ou **alveolares** (acinosas).
- Considerando o **produto da secreção**, as glândulas são **serosas** quando secretam fluido aquoso ou **mucosas** quando a secreção é espessa e rica em glicoproteínas.
- Levando em consideração o **mecanismo de secreção**, as glândulas podem ser **merócrinas** quando o produto é liberado por exocitose (p. ex., o pâncreas). Nas glândulas **holócrinas**, toda a célula constitui o produto da secreção (p. ex., as glândulas sebáceas da pele). Uma glândula **apócrina** libera seu produto junto a uma pequena quantidade do citoplasma apical da célula secretora (p. ex., a glândula mamária).

O produto da secreção de um ácino é drenado pelo sistema ductal, como se segue (Figs. 17-1 e 17-2):

1. Um **ducto intercalar** (revestido por **epitélio pavimentoso ou cúbico baixo**). Os ductos intercalares são mais longos na glândula parótida.
2. Um **ducto estriado** (revestido por epitélio **cúbico a cilíndrico,** com **invaginações basais** contendo muitas **mitocôndrias**). Os ductos estriados são bem desenvolvidos na glândula submandibular. O epitélio do ducto estriado participa do transporte de íons e de água, e secreta a calicreína. Tanto os ductos intercalares quanto os ductos estriados são pouco desenvolvidos na glândula sublingual.
3. Os ductos excretores intercalares, estriados e intralobulares são observados **dentro de um lóbulo** envolto por septo do tecido conjuntivo. Um **ducto intralobular** é inicialmente revestido por **epitélio cúbico ou cilíndrico**; ele se torna cilíndrico pseudoestratificado quando se une a um ducto interlobular.
4. Os ductos intralobulares se unem para formar um **ducto interlobular**, que está localizado **fora do lóbulo**, entre os lóbulos adjacentes. Um **ducto interlobular** é revestido por **epitélio cilíndrico pseudoestratificado**.
5. Os ductos interlobulares convergem para formar um **ducto lobar**. Os ductos lobares (revestidos por **epitélio cilíndrico estratificado**, um dos poucos locais do corpo revestidos por esse tipo de epitélio) se unem ao **ducto excretor maior** ou **principal** (revestido por **epitélio pavimentoso estratificado**) próximo à abertura na cavidade oral.



As **glândulas exócrinas ramificadas** contêm componentes epiteliais (ácinos secretores e ductos excretores), constituindo o **parênquima**, e tecido conjuntivo de sustentação, incluindo os vasos sanguíneos e nervos, constituindo o **estroma**.

A glândula é delimitada por uma **cápsula** de tecido conjuntivo que se ramifica no interior da glândula formando **septos** (singular septo) que subdividem o parênquima.

Nas grandes glândulas ramificadas, o parênquima é anatomicamente subdividido em **lobos**. Os lobos adjacentes são separados por **septo interlobar**. Um lobo é formado por **lóbulos**, separados entre si por um fino **septo interlobular**.

Os septos sustentam os principais ramos do **ducto excretor**. Os **ductos interlobulares** se estendem ao longo dos **septos interlobulares**; os **ductos interlobares** se estendem ao longo dos **septos interlobares**. No entanto, os **ductos intralobulares** se encontram dentro dos lóbulos e estão envolvidos por pouco tecido conjuntivo.

Os **ductos intralobulares** são revestidos por **epitélio simples cúbico-cilíndrico**, enquanto o revestimento epitelial dos **ductos interlobulares** é cilíndrico pseudoestratificado. Os **ductos lobares** são revestidos por epitélio cilíndrico estratificado.

Figura 17-1 Organização histológica geral de uma glândula tubuloacinosa

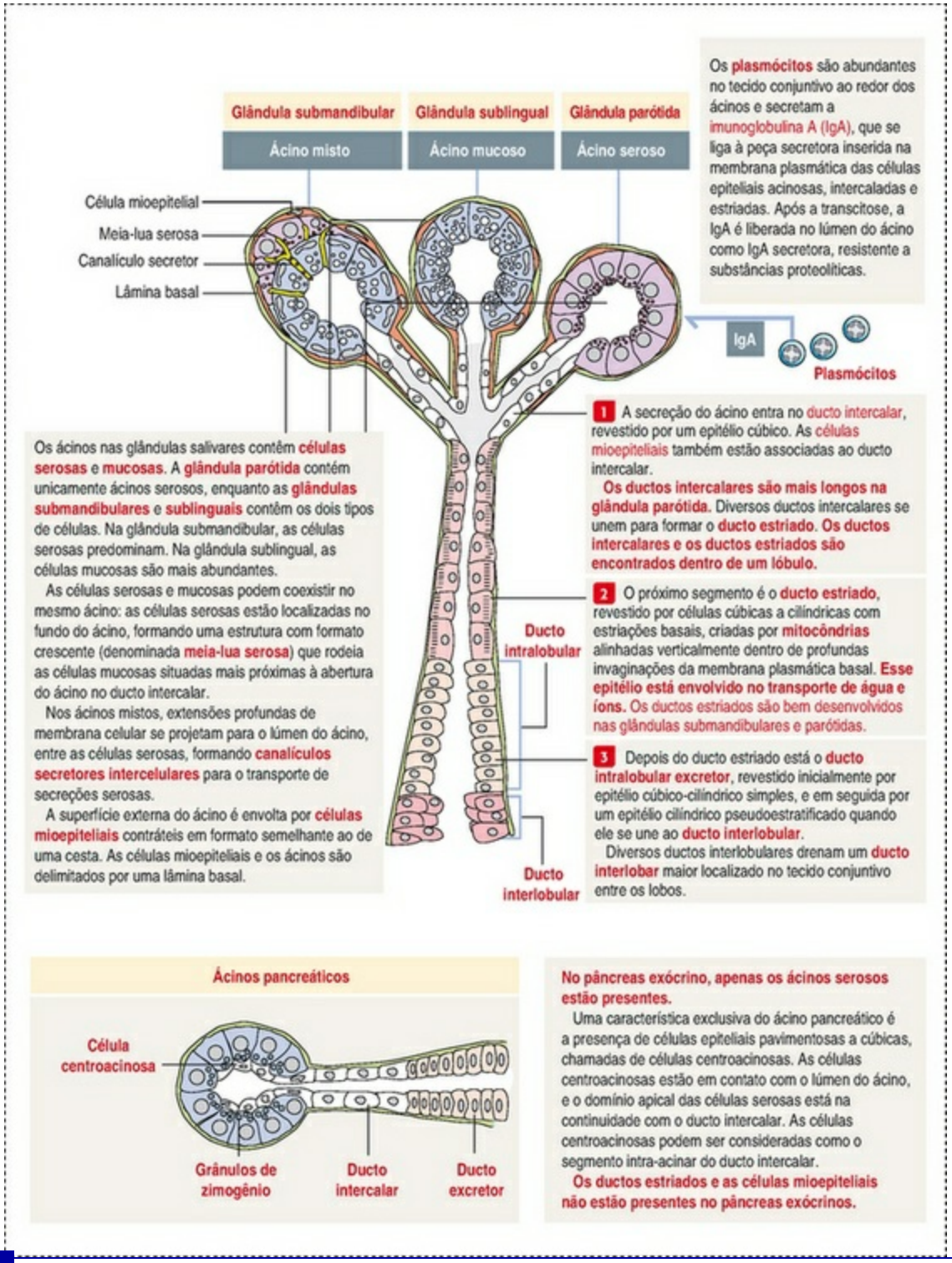


Figura 17-2 Organização geral das glândulas salivares e do pâncreas

As **glândulas parótidas**, **submandibulares** (ou **submaxilares**) e as **sublinguais** são classificadas como **glândulas tubuloacinosas ramificadas**. Seus ductos excretores se abrem na cavidade oral.

A saliva é o principal produto das glândulas salivares

A saliva, cuja produção corresponde a cerca de meio litro por dia, contém proteínas, glicoproteínas (muco), íons, água e imunoglobulina A (IgA) (Fig. 17-3). A glândula submandibular produz cerca de 70% da saliva. A glândula parótida contribui com 25%

da produção da saliva rica em amilase. A produção de saliva é controlada pelo sistema nervoso autônomo. Sob estímulo, o sistema parassimpático induz a secreção de saliva mais aquosa; o sistema simpático estimula a secreção de saliva rica em proteínas.

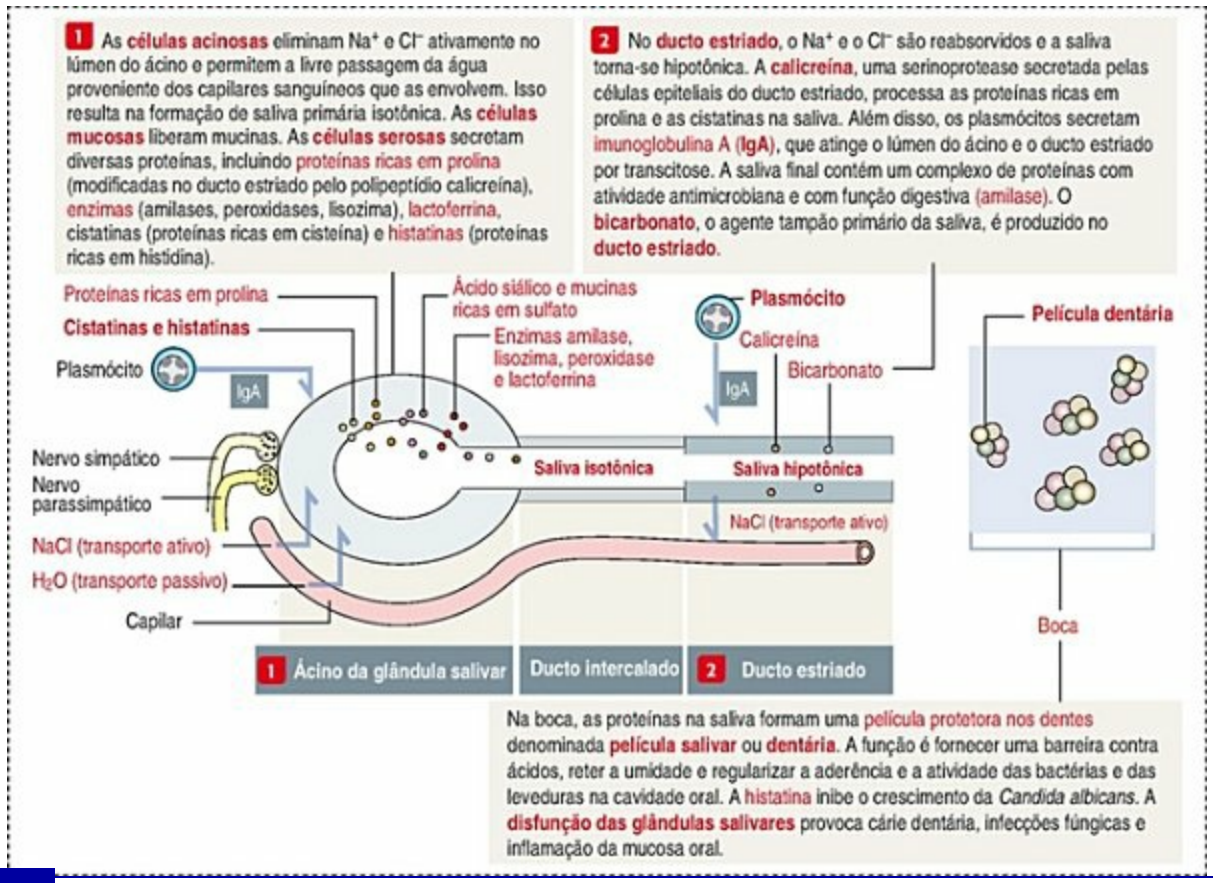


Figura 17-3 Aspectos funcionais de uma glândula salivar

O muco e a água na saliva **lubrificam** a mucosa da língua, das bochechas e dos lábios durante a fala e a deglutição, dissolvem o alimento para a função dos corpúsculos gustativos e umedecem o alimento para facilitar a deglutição. A função **protetora** da saliva depende da função antibacteriana dos três componentes da saliva: (1) **lisozima**, que ataca as paredes de algumas bactérias; (2) **lactoferrina**, substância quelante de ferro necessária para o crescimento bacteriano; e (3) **IgA**, que neutraliza as bactérias e os vírus. A função **digestiva** da saliva se baseia na ação (1) da **amilase** (ptialina), que inicia a digestão dos carboidratos (amido) na cavidade oral, e (2) da **lipase lingual**, que participa da hidrólise de lipídios da dieta.

GLÂNDULA PARÓTIDA

A glândula parótida é uma das glândulas salivares maiores. É uma **glândula tubuloacinosa** envolta por uma cápsula de tecido conjuntivo com **septos** — representando um componente do **estroma**, o tecido de sustentação da glândula. Os adipócitos são frequentemente encontrados no estroma.

Os septos dividem a glândula em lobos e lóbulos (Fig. 17-1). Os septos também

fornecem sustentação para os vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos que chegam até os ácinos, os principais componentes do **parênquima** — a porção funcional da glândula. Os ácinos estão envolvidos por fibras reticulares, rica rede capilar, plasmócitos e linfócitos. Os ácinos são constituídos essencialmente de **células secretoras serosas**, sendo classificados como **ácinos serosos.**

Cada ácino seroso é formado por células piramidais com o núcleo de localização basal. Como em todas as células secretoras de proteínas, um retículo endoplasmático granular proeminente ocupa a região basal do citoplasma. Os grânulos de secreção são visíveis na região apical (Fig. 17-4).

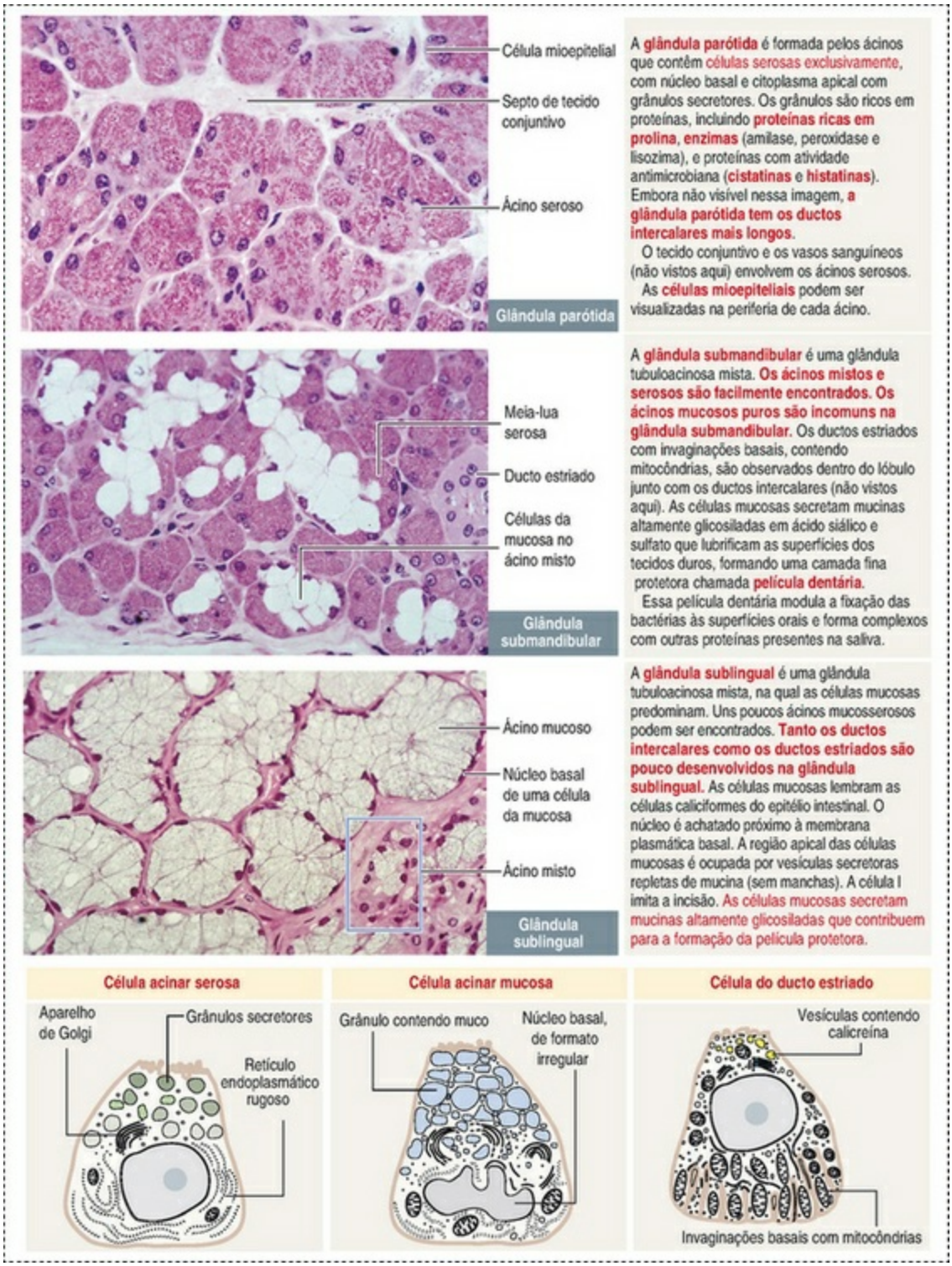


Figura 17-4 Aspectos histológicos das glândulas salivares maiores

O lúmen do ácino recebe os produtos secretados, que são transportados por **longos ductos intercalares para os ductos estriados, menos abundantes** (Fig. 17-5). O produto secretado pelos ácinos serosos é modificado pela secreção do ducto estriado e, em seguida, é transportado pela cavidade oral por um ducto excretor principal (ducto parotídeo ou ducto de Stensen).

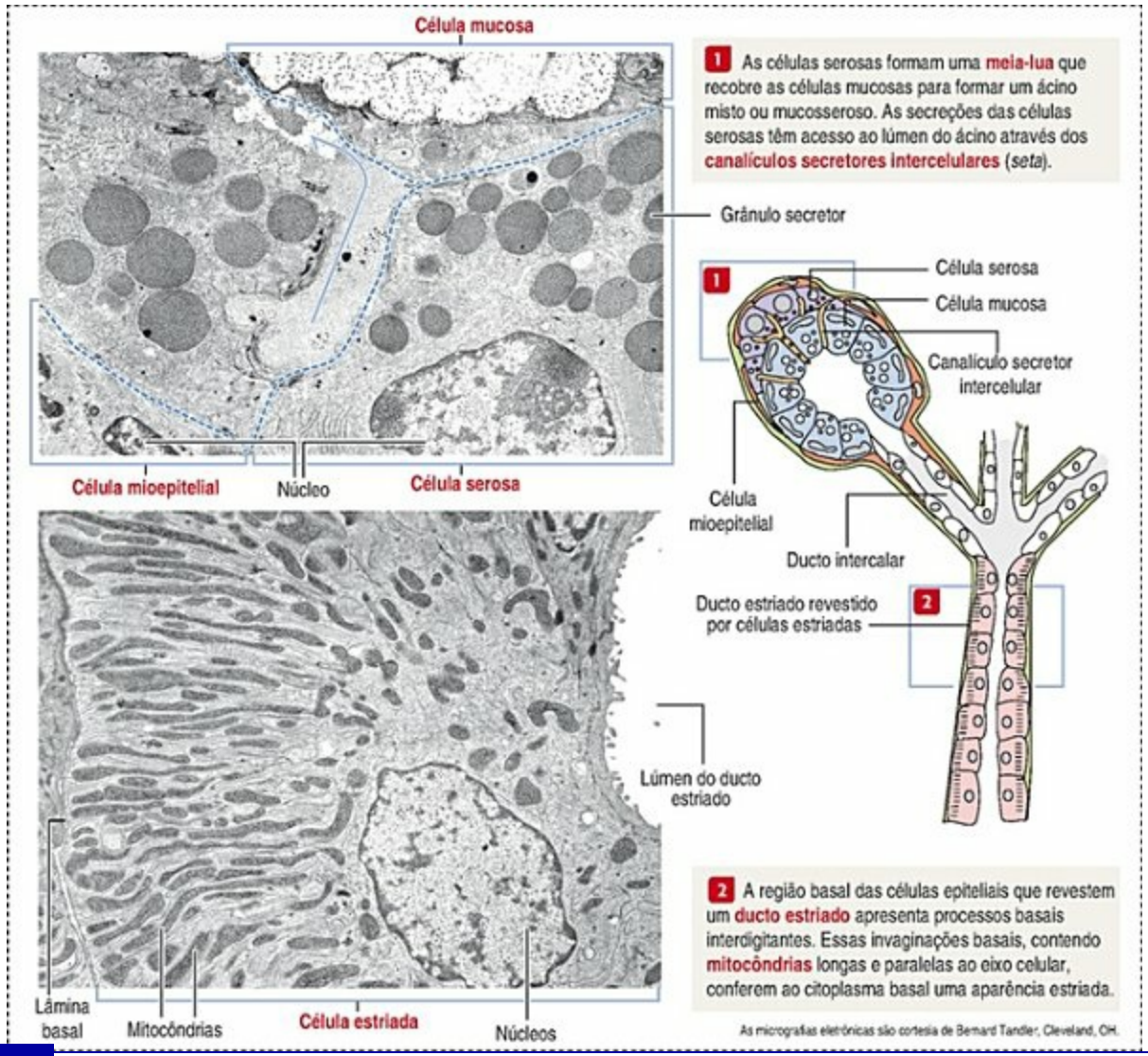


Figura 17-5 Estrutura de um ácino misto e seu ducto estriado

Significado clínico: caxumba, raiva e tumores

Além do seu papel na produção de saliva, a glândula parótida é o alvo primário do vírus da **raiva** e do **vírus** da **caxumba**, transmitidos através da saliva infectada. O vírus da caxumba causa aumento passageiro da glândula parótida e confere imunidade.

Duas complicações da caxumba são a **orquite** e a **meningite**. A orquite bilateral causada pelo vírus da caxumba pode resultar em esterilidade.

A glândula parótida é o local mais frequente de **tumores benignos de glândulas salivares** de crescimento lento. Sua remoção requer perícia cirúrgica a fim de proteger o nervo facial que atravessa toda a glândula parótida.

GLÂNDULA SUBMANDIBULAR (SUBMAXILAR)

A glândula submandibular é uma glândula tubuloacinosa composta envolta por uma cápsula de tecido conjuntivo. Os septos derivados da cápsula dividem o parênquima da glândula em lobos e lóbulos.

Embora ambas as células secretoras, serosas e mucosas, estejam presentes nas unidades secretoras, as **células serosas são os principais componentes** (Fig. 17-4). Os ácinos, contendo células mucosas, são recobertos por **meias-luas serosas**. **Os ductos intercalares são mais curtos, e os ductos estriados mais longos do que os ductos da glândula parótida.** Os adipócitos são observados raramente na glândula submandibular.

O principal ducto excretor da glândula submandibular (ducto submandibular ou ducto de Wharton) se abre próximo ao freio da língua, na carúncula sublingual.

GLÂNDULA SUBLINGUAL

Em contraste com as glândulas parótida e submandibular, que são envoltas por uma cápsula de tecido conjuntivo denso, a glândula sublingual não possui cápsula definida. Entretanto, os septos de tecido conjuntivo dividem o parênquima glandular em pequenos lobos. A glândula sublingual é uma **glândula tubuloacinosa composta por células serosas e mucosas** (Fig. 17-4), apesar de a maior parte das porções secretoras conter células mucosas. **Os ductos intercalares e estriados são pouco desenvolvidos.** Frequentemente, cada lobo possui seu próprio ducto excretor, que se abre embaixo da língua.

PÂNCREAS EXÓCRINO

O pâncreas é uma glândula mista, com função **endócrina e exócrina**. O componente endócrino é **a ilhota pancreática** (**ilhota de Langerhans**), que representa cerca de 2% do volume do pâncreas. A principal função do pâncreas endócrino **é regularizar o metabolismo de glicose**, por meio da secreção de hormônios na corrente sanguínea (veja a discussão sobre as ilhotas de Langerhans no Cap. 19, Sistema Endócrino).

O pâncreas exócrino é uma **glândula tubuloacinosa ramificada** organizada em quatro componentes anatômicos: (1) **cabeça**, na concavidade duodenal, na altura da segunda e terceira partes anatômicas do duodeno; (2) **colo**, em contato com as veias mesentéricas superiores, pertencentes ao sistema porta; (3) **corpo**, posicionado anterior

à aorta; e (4) **cauda**, terminando próximo ao hilo do baço.

O pâncreas encontra-se na parede abdominal posterior, na parte superior do abdome, e por isso está protegido contra traumas severos. O sangue é fornecido por ramos vasculares derivados da artéria celíaca, da artéria mesentérica superior e da artéria esplênica. A drenagem sanguínea flui para o sistema porta venoso e para a veia esplênica. A inervação eferente é feita por meio dos nervos vago e esplênico.

O **ducto pancreático principal** (ou **ducto de Wirsung**) tem percurso retilíneo através da cauda e do corpo, coletando secreções dos ductos excretores. Ele se dirige para baixo quando atinge a cabeça do pâncreas e desemboca diretamente no duodeno, na **ampola de Vater**, logo após se unir ao ducto colédoco (ou **ducto biliar comum**). Um **esfíncter circular de músculo liso** (**esfíncter de Oddi**) é encontrado onde o ducto colédoco e o ducto pancreático principal atravessam a parede do duodeno.

O pâncreas tem semelhanças estruturais com as glândulas salivares: (1) é envolvido por tecido conjuntivo que, no entanto, não forma uma cápsula típica; (2) os lóbulos são separados pelos septos do tecido conjuntivo, que contêm vasos sanguíneos, vasos linfáticos, nervos e ductos excretores.

A unidade histológica funcional do pâncreas exócrino é o **ácino** (Figs. 17-6 a 17-8). O lúmen do ácino contém a extensão do ducto intercalar, que configura o início do sistema ductal. Essa característica do ácino de conter **células centroacinosas é exclusiva do pâncreas**. As células centroacinosas representam células do **epitélio cúbico baixo** que reveste o **ducto intercalar. O pâncreas exócrino não apresenta ductos estriados ou células mioepiteliais.** Os ductos intercalares convergem para os **ductos interlobulares** revestidos por **epitélio cilíndrico** com algumas células caliciformes e, ocasionalmente, com células enteroendócrinas.

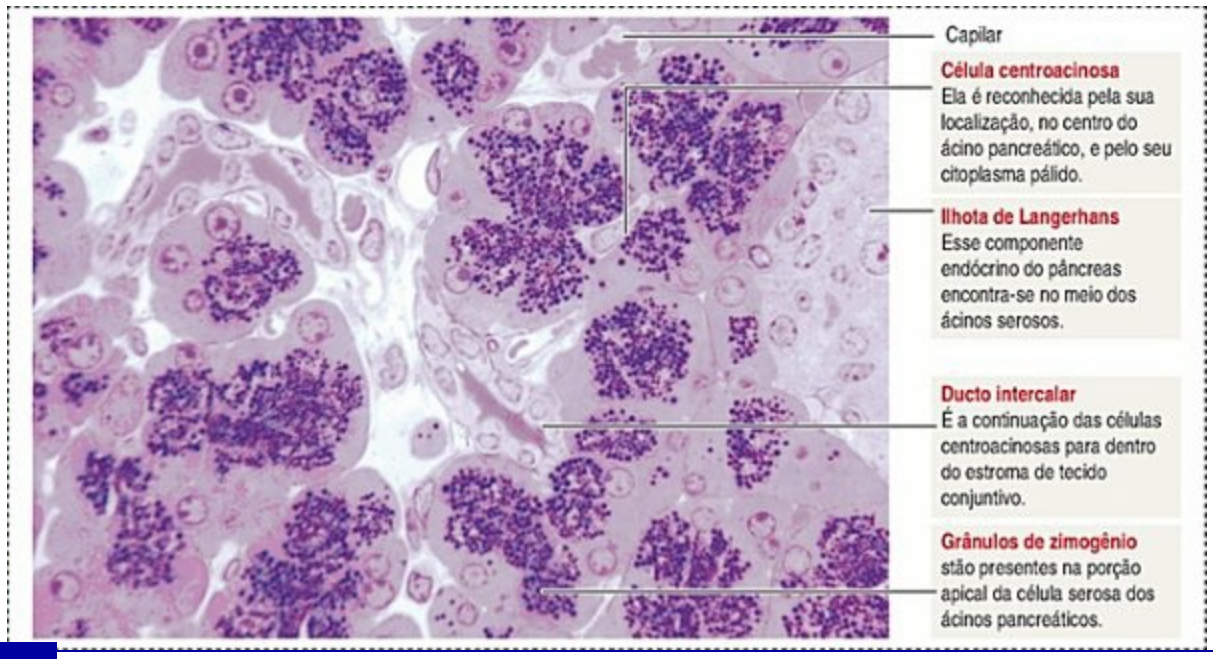


Figura 17-6 Pâncreas exócrino

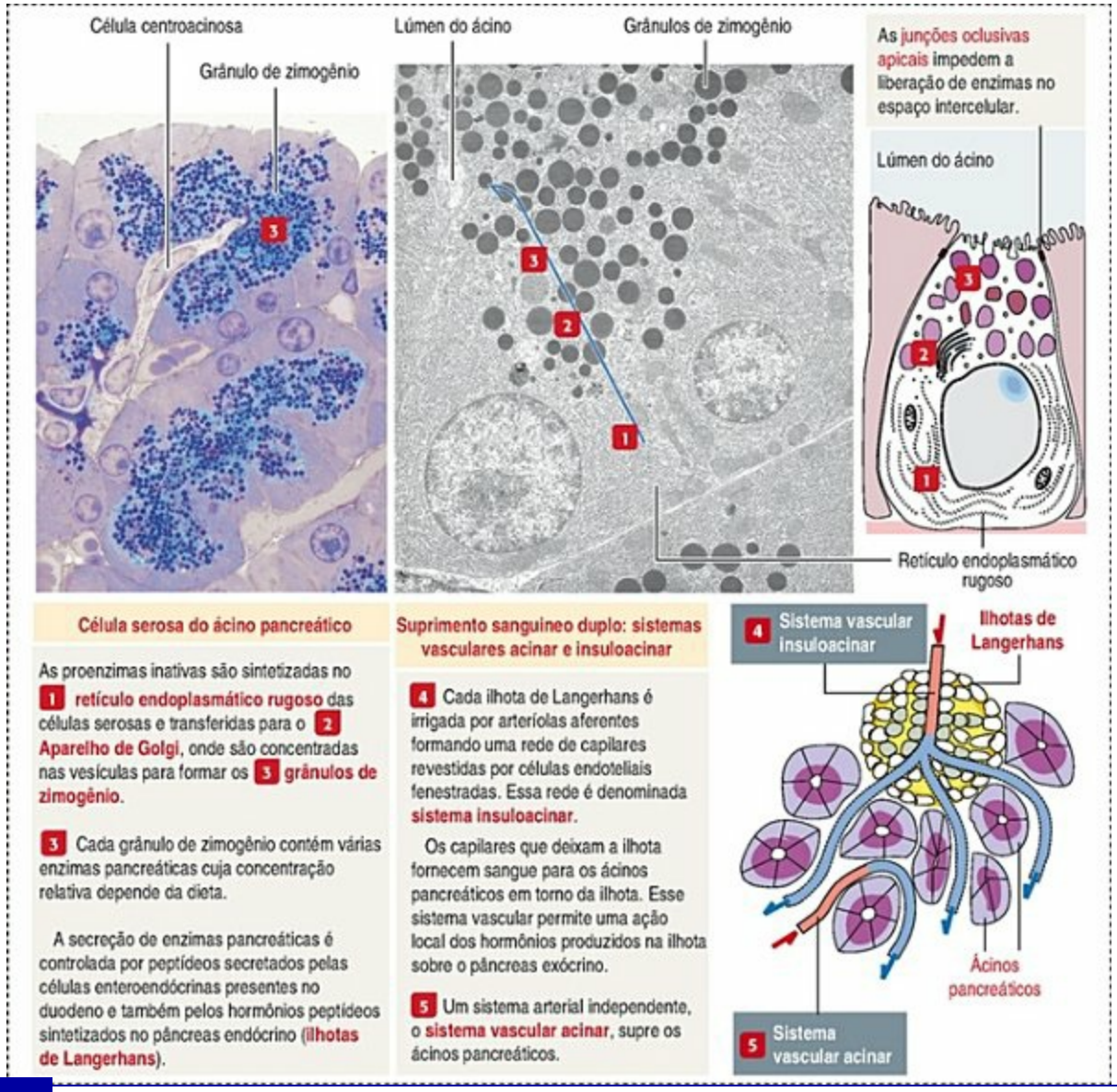


Figura 17-7 Ácinos pancreáticos

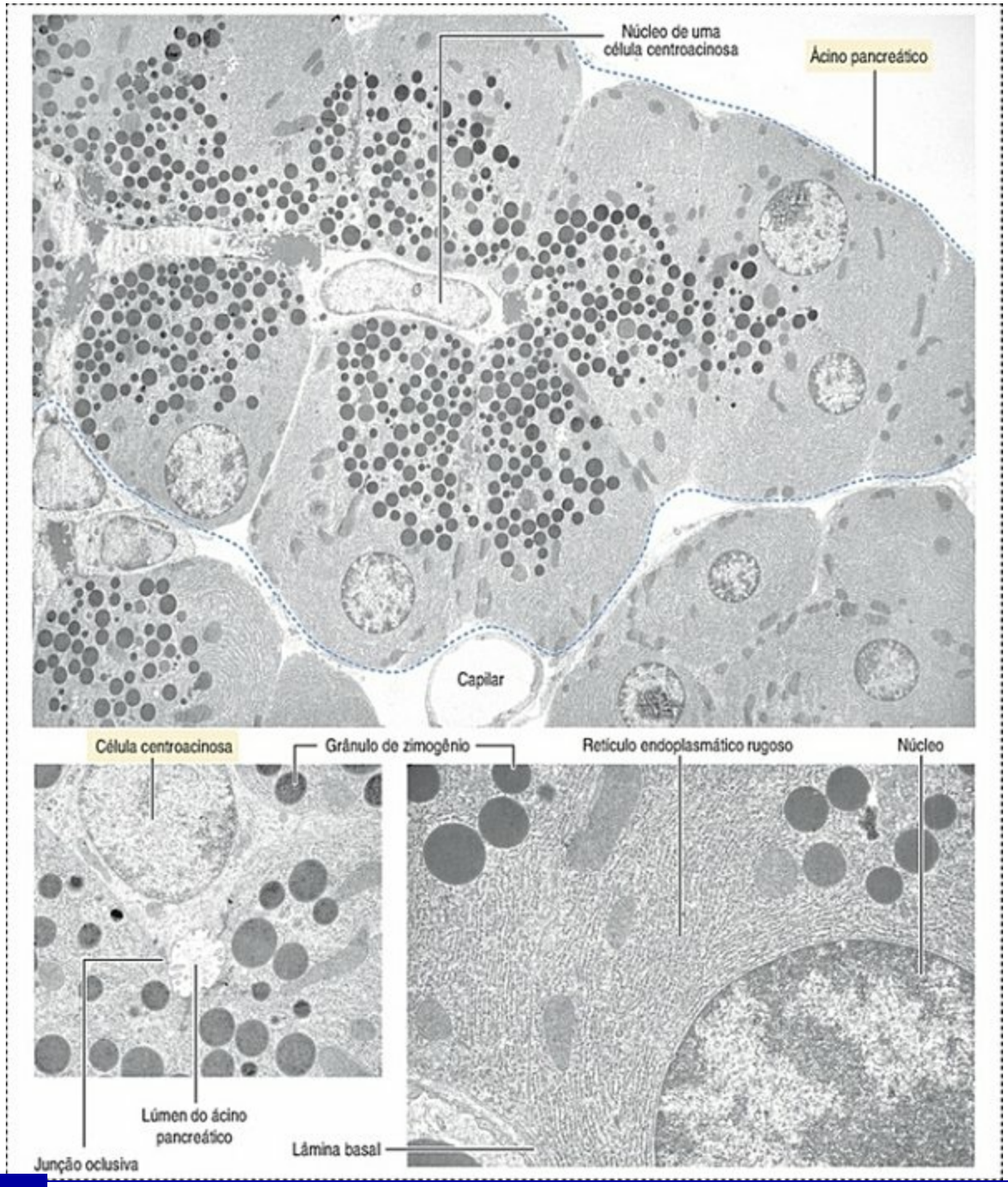


Figura 17-8 Ácino pancreático

Significado clínico: carcinoma do pâncreas

A relação anatômica entre o ducto pancreático principal e o ducto colédoco (ducto biliar comum) possui significado clínico no **carcinoma do pâncreas** localizado na **região da cabeça**, uma vez que a compreensão do ducto colédoco provoca **icterícia obstrutiva**. A íntima associação do pâncreas com grandes vasos sanguíneos, a extensa drenagem abdominal para os linfonodos e a frequente metástase de células do carcinoma para o fígado através da veia porta são fatores que contribuem para a ineficácia da remoção cirúrgica de tumores pancreáticos em estágio avançado.

Funções do ácino pancreático

Cada ácino pancreático é formado por células piramidais unidas umas às outras por complexos juncionais no polo apical (Fig. 17-8), os quais previnem a entrada de produtos secretados para os espaços intercelulares. O polo basal da célula acinosa pancreática está associado à lâmina basal e contém o núcleo e um retículo endoplasmático granular bem desenvolvido. O citoplasma apical apresenta diversos **grânulos de zimogênio** (Fig. 17-8) e o Aparelho de Golgi.

A concentração das cerca de 20 enzimas pancreáticas nos grânulos de zimogênio varia de acordo com a dieta alimentar. Por exemplo, um aumento na síntese de **proteases** está associado a uma **dieta rica em proteínas**. Uma **dieta rica em carboidratos** resulta na síntese seletiva de **amilases** e redução na síntese de proteases. A expressão do gene para a amilase é regulada pela insulina, um evento que acentua a importância do sistema **porta insuloacinar**.

A administração de droga colinérgica ou de hormônios gastrintestinais colecistocinina e secretina aumenta o fluxo da secreção pancreática (cerca de 1,5 a 3,0 L/dia).

O hormônio polipeptídico **colecistocinina**, produzido nas células enteroendócrinas da mucosa duodenal, liga-se a receptores específicos das **células acinosas estimulando a liberação de zimogênios** (Fig. 17-9).

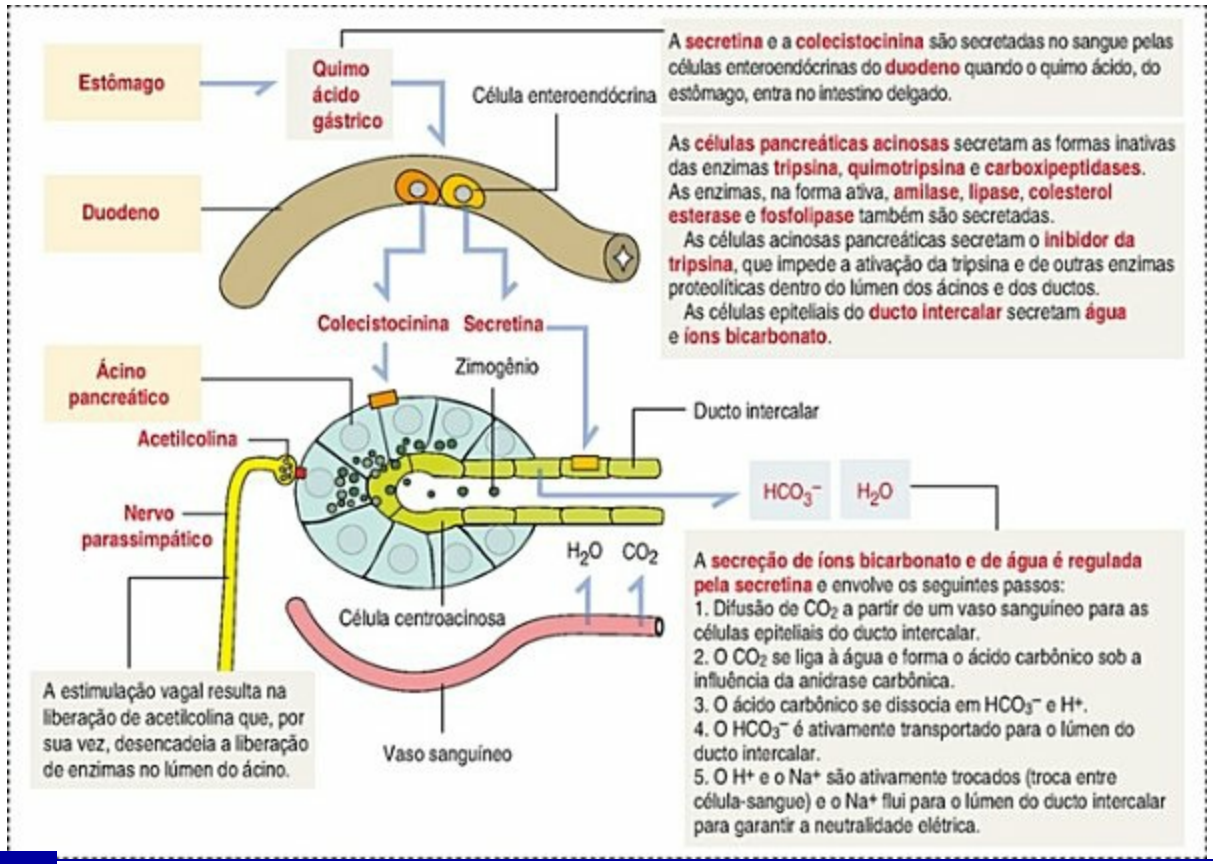


Figura 17-9 Funções do pâncreas exócrino

O hormônio **secretina** é liberado quando o quimo ácido chega ao duodeno. A secretina é produzida no duodeno, liga-se a receptores específicos das **células dos ductos intercalares** e **induz a liberação de íons de bicarbonato e água** nos ductos pancreáticos. Os íons HCO_3^- e a secreção alcalina das glândulas duodenais (de Brünner) presentes na submucosa do duodeno neutralizam o quimo ácido no lúmen duodenal e ativam as enzimas digestivas pancreáticas.

Significado clínico: pancreatite aguda e fibrose cística

Os grânulos de zimogênio contêm **pró-enzimas inativas,** que são ativadas dentro do ambiente do duodeno. Uma ativação prematura das enzimas pancreáticas, em particular do **tripsinogênio** em **tripsina**, e a inativação do **inibidor de tripsina** (firmemente ligado ao sítio ativo da tripsina), resultam na autodigestão dos ácinos pancreáticos. Essa condição clínica — que ocorre na **pancreatite aguda hemorrágica —** geralmente acontece após refeições copiosas ou ingestão excessiva de álcool. As características clínicas da pancreatite aguda (forte dor abdominal, náuseas e vômitos) e a rápida elevação da amilase e lipase no soro (em 24 a 72 horas) são padrões típicos de diagnóstico.

A **fibrose cística** é uma doença hereditária autossômica recessiva que afeta a função dos tecidos secretores de muco dos sistemas respiratório (Cap. 13, Sistema Respiratório), intestinal e reprodutor, as glândulas sudoríparas da pele (Cap. 11, Sistema Tegumentar) e o **pâncreas exócrino** em crianças e adolescentes. Uma espessa camada de muco obstrui as vias aéreas, os ductos pancreáticos, os ductos biliares e o intestino, seguida por infecções bacterianas e danos funcionais nos tecidos. Grande número de pacientes (85%) apresenta **pancreatite crônica** caracterizada por perda de ácinos e pela dilatação dos ductos excretores pancreáticos formando cistos envoltos por fibrose extensa (por isso o nome **fibrose cística do pâncreas)**. As secreções pancreáticas exócrinas insuficientes provocam a má absorção de gorduras e proteínas, caracterizada por fezes gordurosas e volumosas (**esteatorreia**).

A ausência de transporte de íons de Cl^- via transepitelial está associada a um defeito na secreção de íons de Na^+ e água. Um defeito no gene que forma as proteínas do canal proteico para cloreto, denominado **regulador da condutância transmembrana da fibrose cística** (**CFTR:** *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), é responsável pela fibrose cística. A doença é detectada pela alta concentração de NaCl no suor. Crianças com fibrose cística têm “gosto salgado” após intensa sudorese.

FÍGADO

O fígado, a maior glândula do corpo humano, é formado por quatro **lobos** pouco definidos. O fígado é envolvido por uma **cápsula hepática** (**de Glisson**) contendo fibras elásticas colágenas e é revestido pelo peritônio.

O suprimento sanguíneo para o fígado é fornecido por dois vasos sanguíneos (Fig. 17-10): (1) a **veia porta** (75% a 80% do volume sanguíneo que chega) transporta sangue dos intestinos, baço e pâncreas; (2) a **artéria hepática**, um ramo do tronco celíaco, fornece 20% a 25% do sangue oxigenado para o fígado, através das **artérias interlobares** e **interlobulares**, que chega aos **espaços porta**.

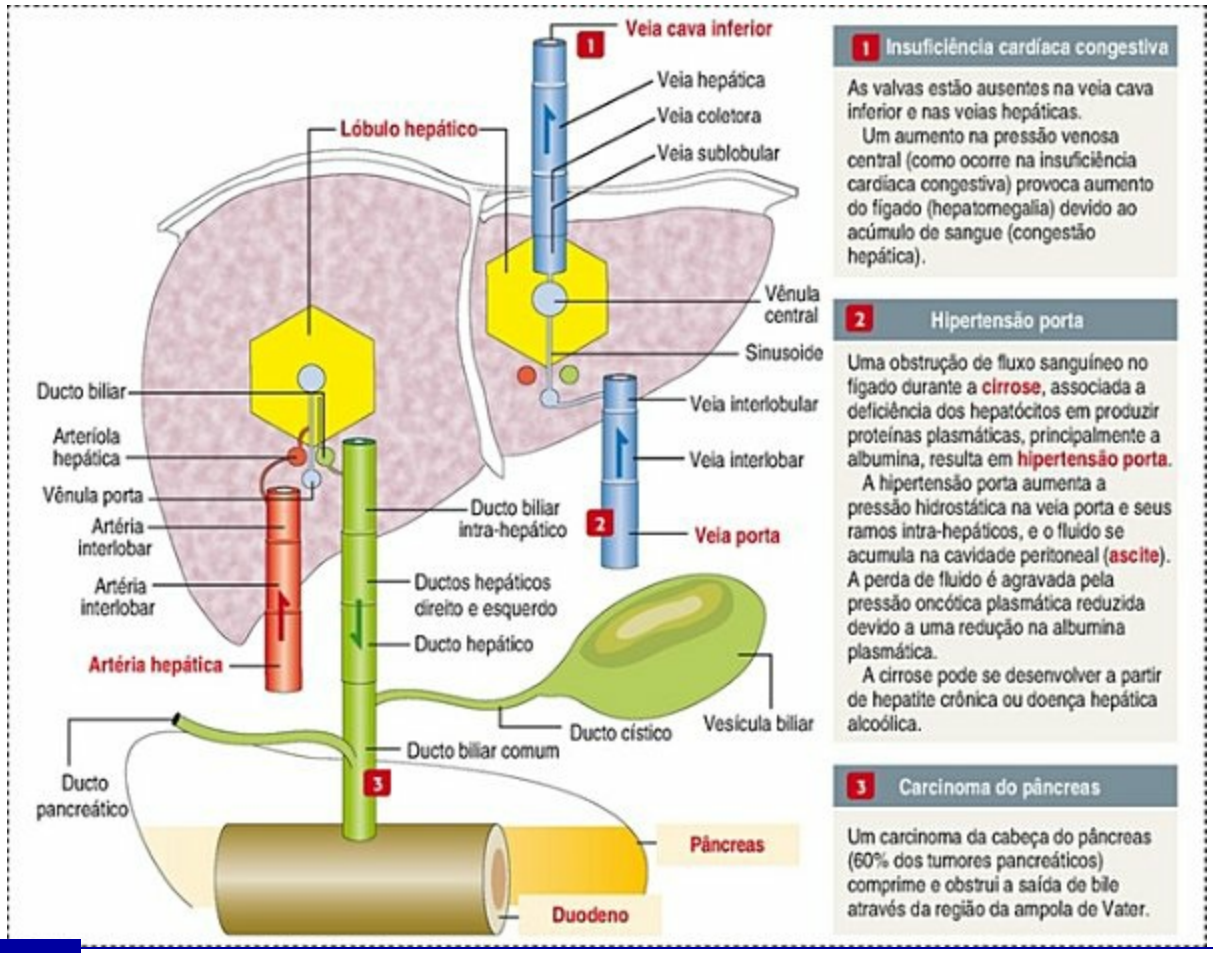


Figura 17-10 Alterações no fluxo sanguíneo e ductal em doenças hepáticas

O sangue dos ramos da veia porta e da artéria hepática se mistura nos **sinusoides** presentes no interior dos **lóbulos hepáticos**, como discutiremos em detalhes a seguir. O sangue dos sinusoides converge para a **vênula central** (**veia central** ou **veia centrolobular**) presente em cada um dos lóbulos hepáticos. As vênulas centrais convergem para formar as **veias sublobulares**, e o sangue retorna para a **veia cava inferior**, através de **veias coletoras** e **veias hepáticas**.

Os **ductos biliares hepáticos**, **direito** e **esquerdo**, deixam o fígado e se unem para formar o **ducto hepático**. O ducto hepático, por sua vez, torna-se o **ducto colédoco** (**ducto biliar comum**) logo após dar origem ao **ducto cístico**, um fino tubo que liga a **vesícula biliar** ao **ducto hepático** (Fig. 17-10).

Lóbulo hepático

A unidade estrutural e funcional do fígado é o **lóbulo hepático**. O lóbulo hepático é constituído de **cordões de hepatócitos** anastomosados que delimitam os **capilares sinusoides** (Fig. 17-12). Uma **vênula central** (ou veia central), localizada no centro de cada um dos lóbulos hepáticos, coleta o sangue dos sinusoides, que contém uma mistura de sangue originado pelos ramos da veia porta e dos ramos da artéria hepática.

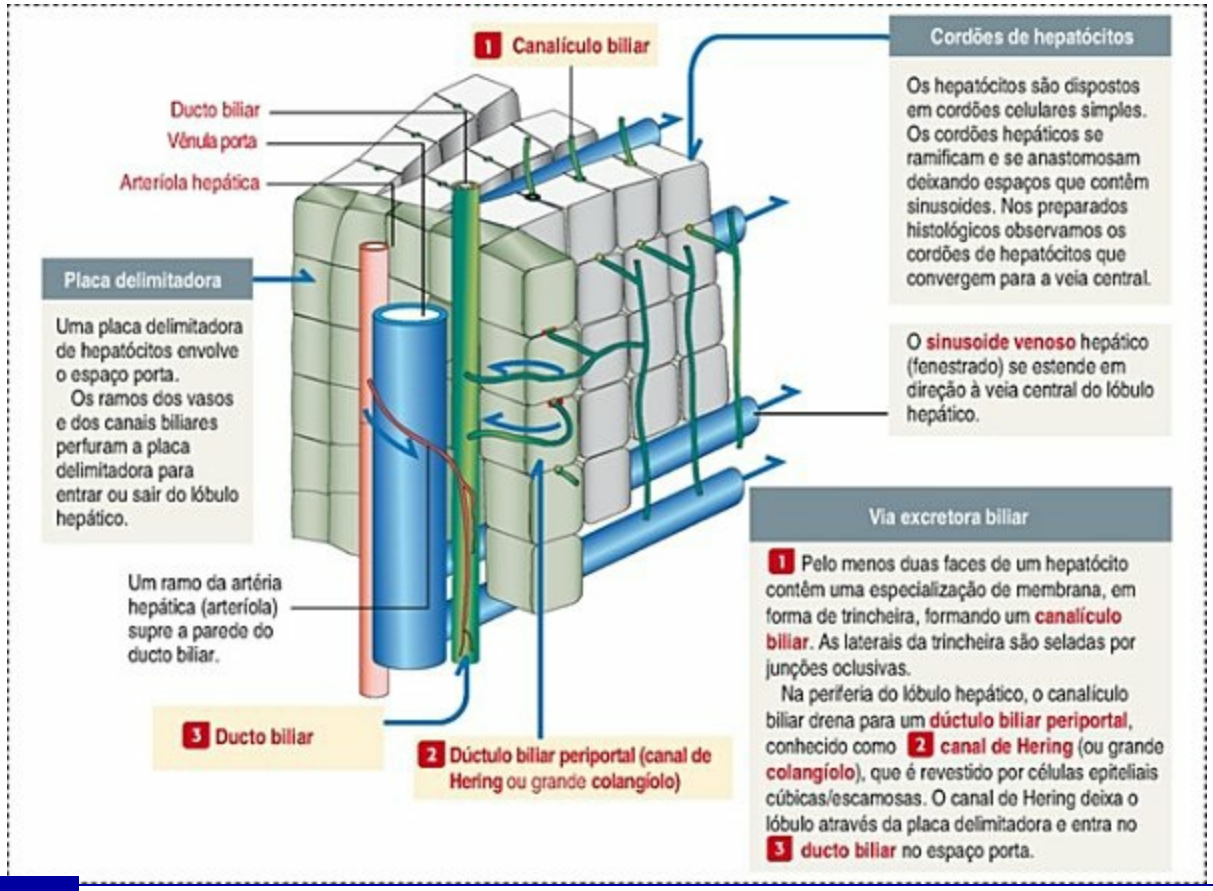


Figura 17-12 Espaço porta e ducto biliar

Os ramos da artéria hepática e da veia porta, junto a um pequeno ducto biliar, formam a clássica **tríade portal** que é encontrada em cada um dos espaços porta que envolve o lóbulo hepático em formato hexagonal (Fig. 17-11).

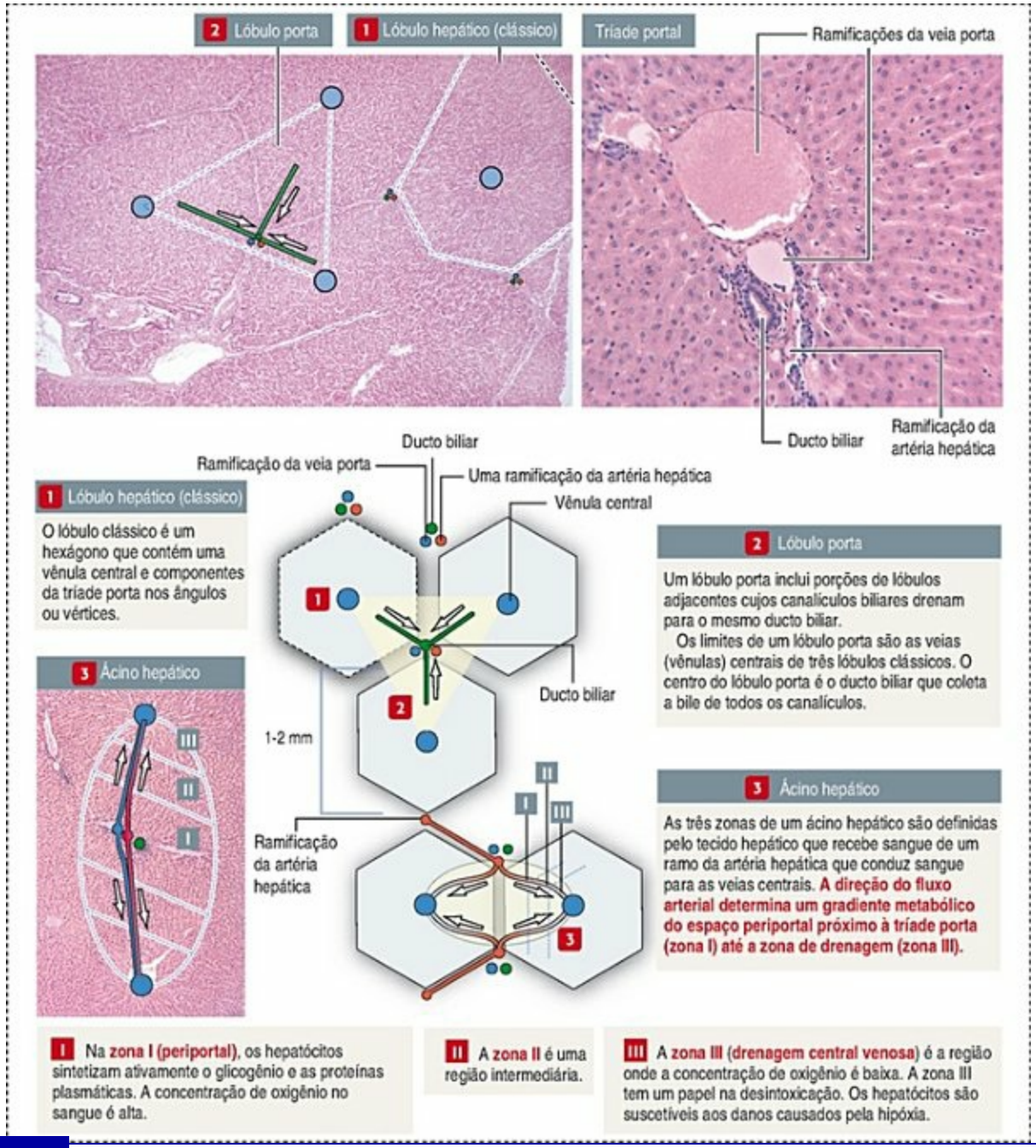


Figura 17-11 Classificação histológica e funcional do lóbulo hepático

A bile produzida nos hepatócitos é secretada em estreitos espaços intercelulares, os **canalículos biliares**, localizados entre as superfícies apostas dos hepatócitos adjacentes.

A bile flui em direção oposta ao sangue. Ela flui dos **canalículos biliares** (pequenos colangíolos) para os **dúctulos biliares periportais** (ductos biliares intra-hepáticos terminais ou grandes **colangíolos** ou **canais de Hering**), e daí para os **ductos biliares** (ou canais biliares) dos espaços porta após atravessar o conglomerado de **cordões hepáticos**. Os espaços porta se encontram localizados nos vértices do lóbulo hepático (Fig. 17-12). Os ductos biliares convergem nos **ductos biliares intra-hepáticos**, que são interlobulares.

Visão funcional do lóbulo hepático

Há três conceitos da arquitetura do lóbulo do fígado (Fig. 17-11): (1) o **conceito clássico** do **lóbulo hepático**, baseado em parâmetros estruturais; (2) o **conceito do lóbulo portal**, baseado na drenagem da secreção biliar a partir de lóbulos adjacentes em direção ao mesmo ducto biliar; e (3) o **conceito do ácino hepático**, baseado no gradiente de oxigenação a partir de sinusoides situados em lóbulos adjacentes.

O **lóbulo hepático clássico** é geralmente descrito como uma estrutura poliédrica, normalmente como um hexágono com uma vênula central, para a qual os sinusoides sanguíneos convergem (Fig. 17-11).

Os componentes da **tríade portal**, constituída de um ramo da veia porta, um ramo da artéria hepática e um ducto biliar, são normalmente encontrados nos ângulos ou vértices do hexágono. Essa organização geométrica é pouco definida nos seres humanos porque o tecido conjuntivo perilobular não é abundante. No entanto, o reconhecimento dos componentes da tríade portal ajuda na determinação dos limites do lóbulo hepático humano.

No **lóbulo portal**, a tríade portal forma a estrutura central, que drena a bile do parênquima hepático ao redor.

As considerações funcionais modificaram a visão clássica, e o conceito de **ácino hepático** ganhou maior aceitação entre os fisiopatologistas. No ácino hepático, os **limites são determinados por um ramo terminal da artéria hepática**. O fluxo de sangue arterial dentro dos sinusoides cria gradientes de oxigênio e nutrientes, e esse gradiente é distribuído em **zonas I**, **II** e **III**. A zona I é a mais rica em oxigênio e nutrientes. A zona III, mais próxima da vênula central, é a mais pobre em oxigênio. A zona II é intermediária em relação à quantidade de oxigênio e nutrientes (Fig. 17-11).

Embora as mudanças patológicas no fígado sejam normalmente descritas em relação ao lóbulo hepático clássico, o conceito de ácino hepático é mais adequado para o entendimento da regeneração hepática, das atividades metabólicas e do desenvolvimento de cirrose.

Hepatócito

O hepatócito é a célula funcional (parenquimatosa) com funções **exócrina** e **endócrina** encontrada nos lóbulos hepáticos. Os hepatócitos formam cordões celulares anastomosados ao redor dos sinusoides. O **espaço** perissinusoidal (espaço **de Disse**) separa os hepatócitos do sangue que corre no interior dos sinusoides (Fig. 17-13).

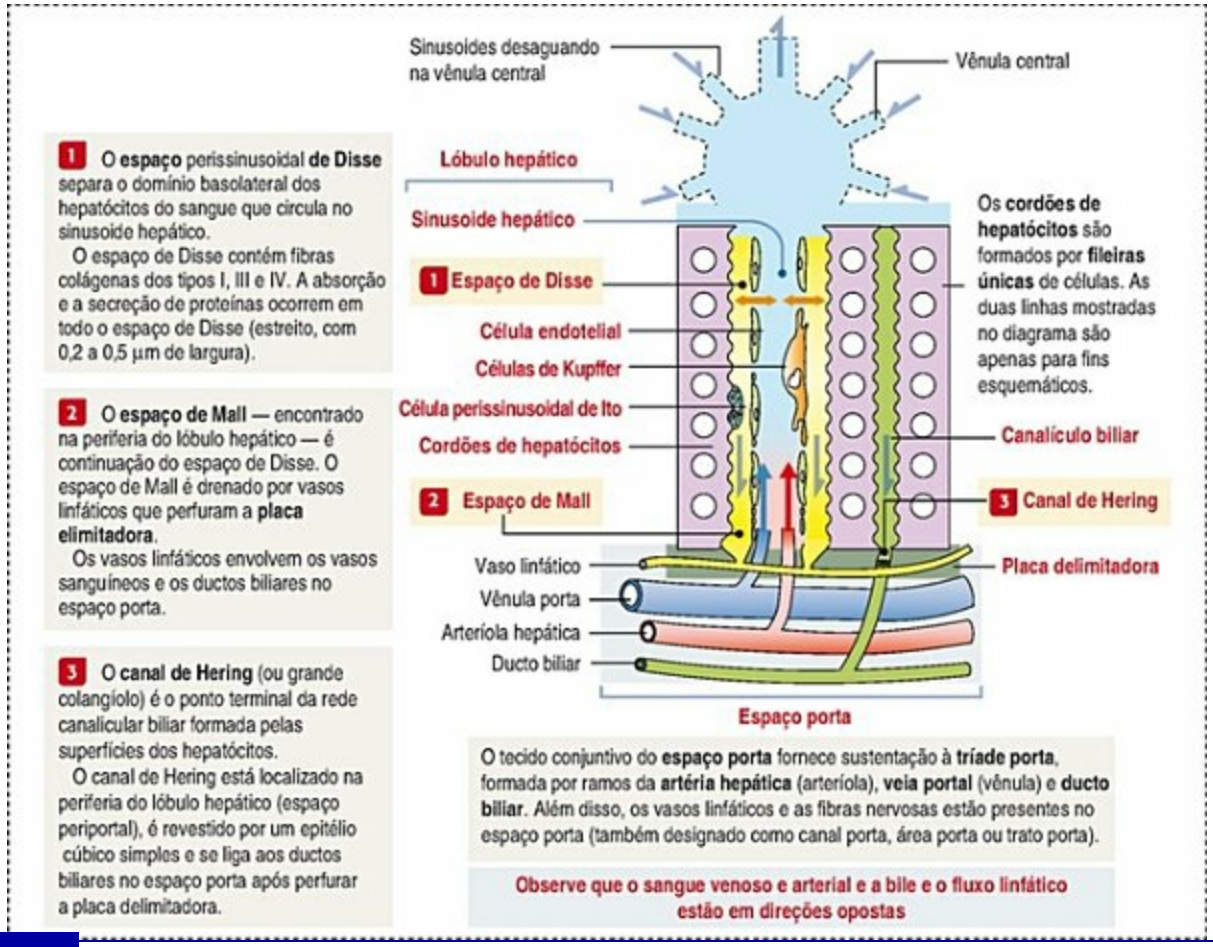


Figura 17-13 Organização do lóbulo hepático

Os componentes da tríade portal, presentes no interior do tecido conjuntivo, são delimitados, tridimensionalmente, em relação ao lóbulo hepático, por um cordão de hepatócitos que formam uma **placa delimitadora** (Fig. 17-12). O sangue proveniente do ramo da veia porta e do ramo da artéria hepática flui pelos sinusoides e é drenado pela vênula central. Como indicado anteriormente, a bile flui na direção oposta, dos hepatócitos para o ducto biliar presente no espaço porta (Fig. 17-13).

Um hepatócito tem dois domínios celulares: (1) um **domínio basolateral** e (2) um **domínio apical** (Figs. 17-14 a 17-16):

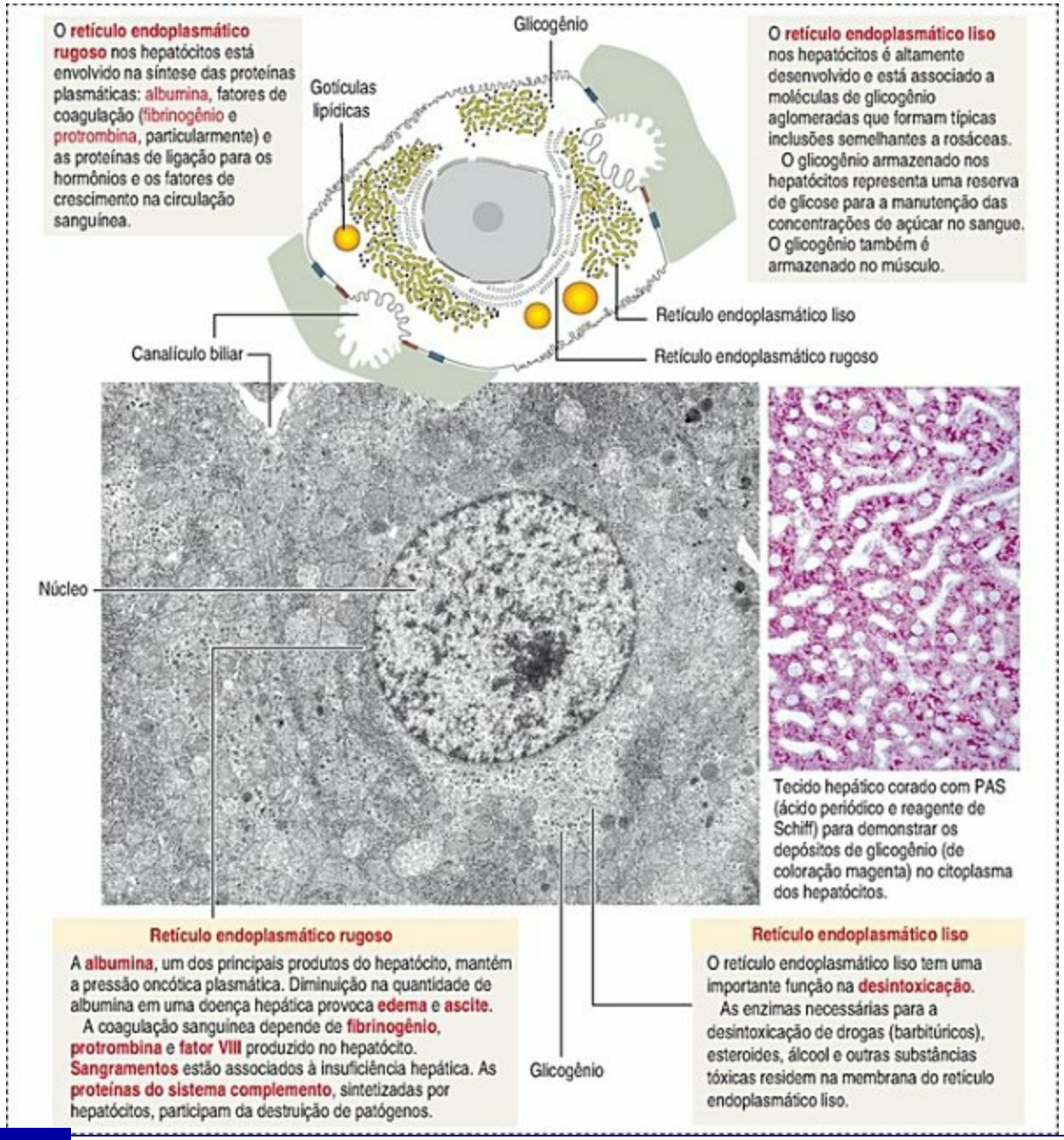


Figura 17-14 Retículo endoplasmático nos hepatócitos

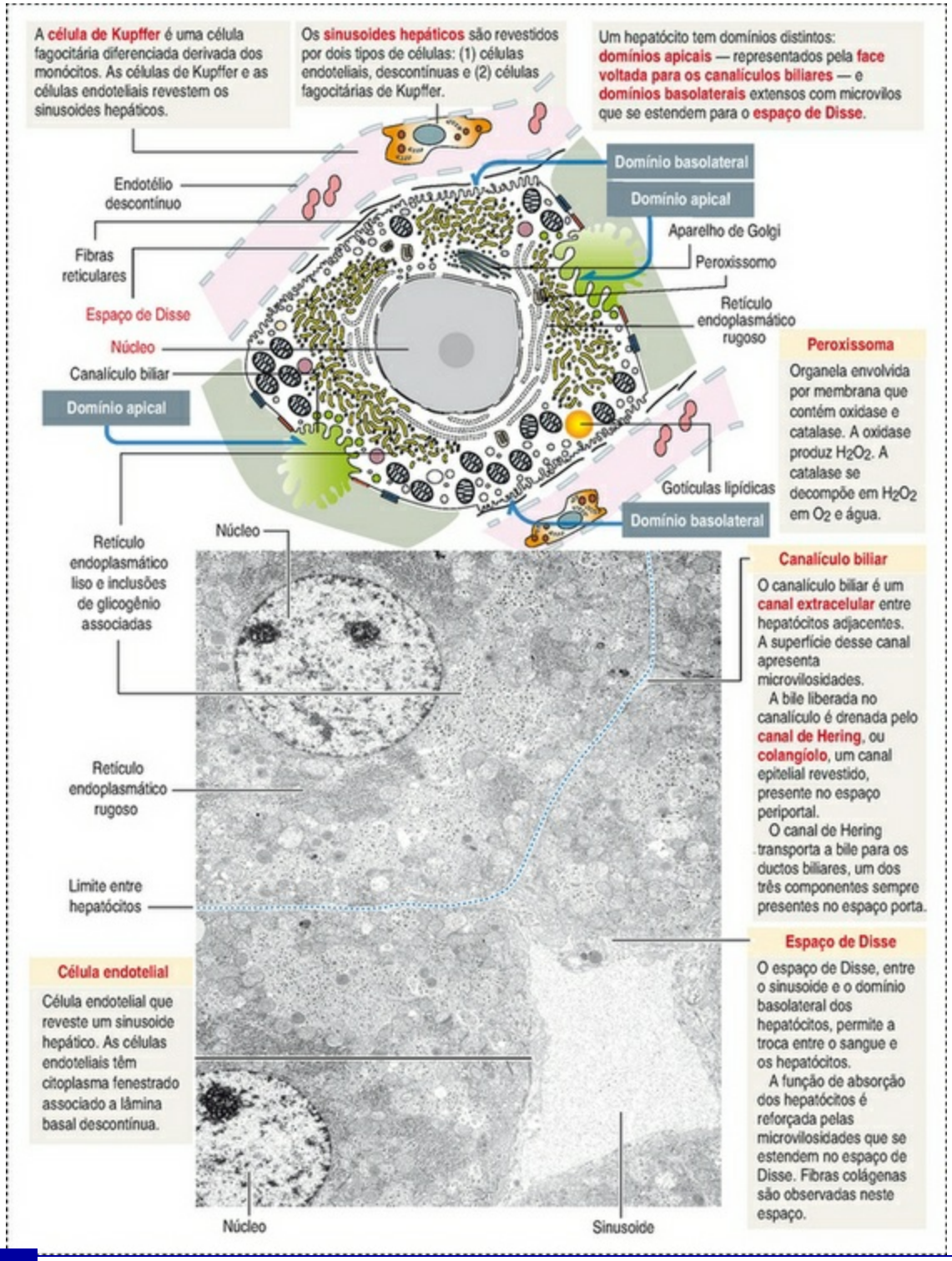


Figura 17-15 Domínios apicais e basolaterais dos hepatócitos

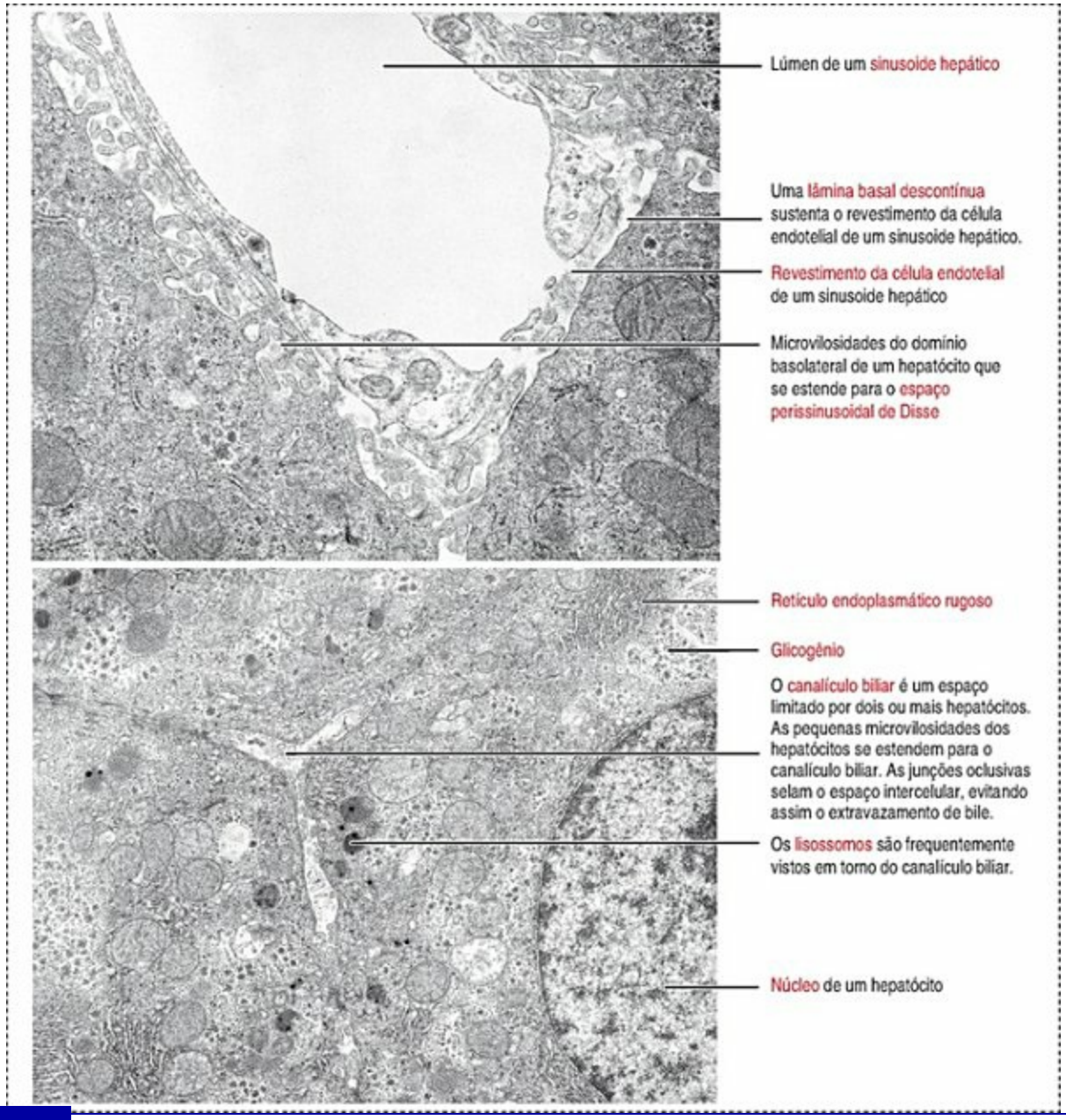


Figura 17-16 Sinusoides hepáticos e canalículos biliares

O **domínio basolateral** contém **microvilos** em abundância e encontra-se **voltado para o espaço de Disse**. O fluido em excesso no espaço de Disse é coletado no **espaço de Mall**, localizado na periferia do lóbulo hepático, demarcado pela placa delimitadora. Os vasos linfáticos perfuram a placa delimitadora e drenam o fluido do espaço de Mall. As **junções comunicantes** nas superfícies laterais dos hepatócitos adjacentes permitem a comunicação intercelular.

O domínio basolateral participa da **absorção das substâncias advindas do sangue** e da **secreção das proteínas plasmáticas** (tais como **albumina**, **fibrinogênio**, **protrombina** e **fatores de coagulação V**, **VII** e **IX**). Os hepatócitos sintetizam várias proteínas plasmáticas necessárias para a coagulação sanguínea (Cap. 6, Sangue e Hematopoese). Os distúrbios na coagulação sanguínea estão associados às doenças hepáticas.

O **domínio apical** encontra-se voltado para a formação do **canalículo biliar**, uma

depressão semelhante a uma trincheira revestida por microvilos, e selado lateralmente por **junções de oclusão** para impedir o vazamento de **bile**, o produto exócrino do hepatócito (Fig. 17-15).

O hepatócito contém **retículo endoplasmático rugoso** (Fig. 17-14), envolvido na síntese de proteínas plasmáticas, e **retículo endoplasmático liso** associado à síntese de **glicogênio**, **lipídios** e aos **mecanismos de desintoxicação** (Fig. 17-17).

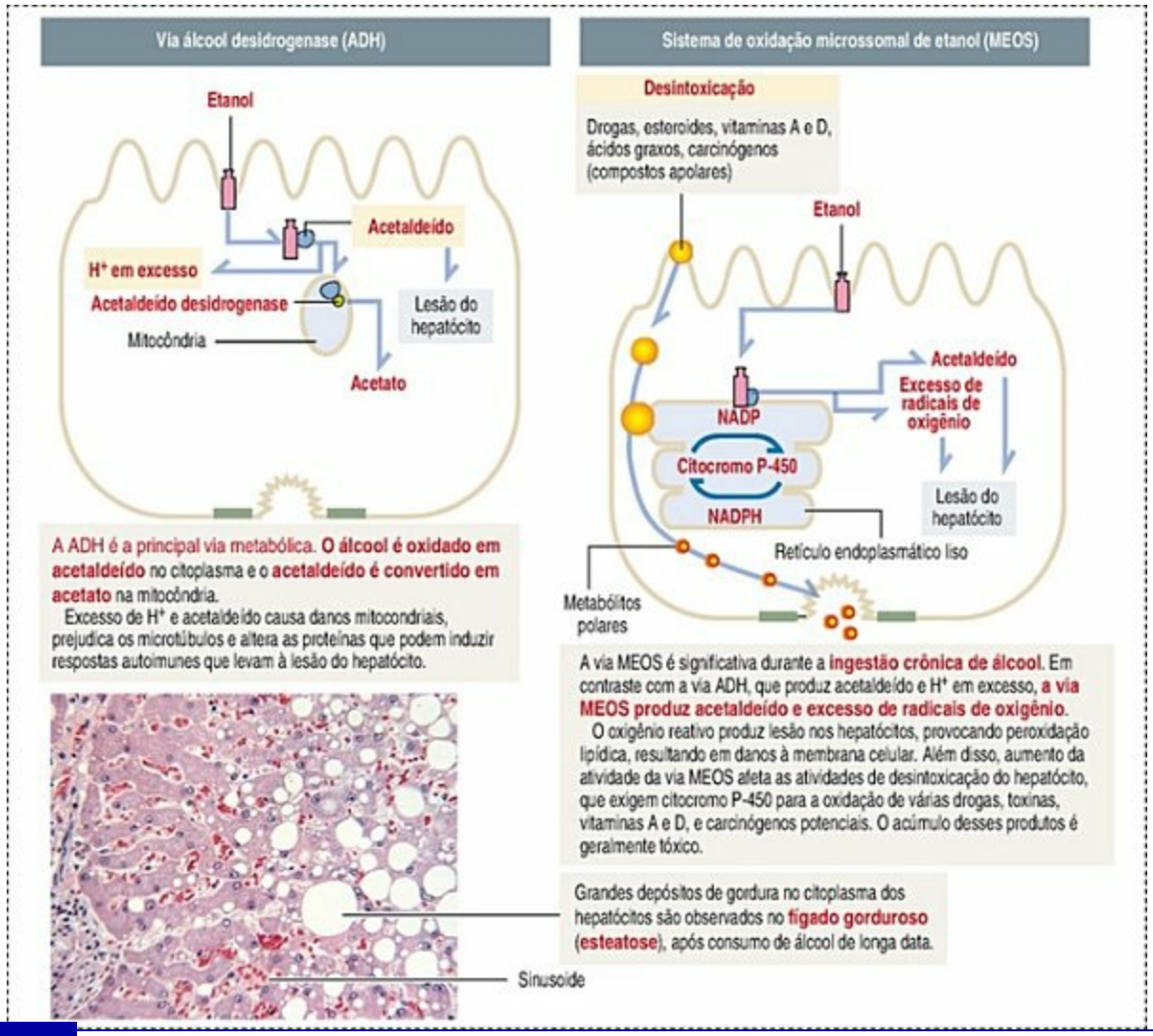


Figura 17-17 Metabolismo do etanol nos hepatócitos

As **enzimas** inseridas na membrana do **retículo endoplasmático liso** estão envolvidas nas seguintes **funções**: (1) na síntese de colesterol e sais biliares; (2) na conjugação da bilirrubina com o ácido glicurônico, de hormônios esteroides e de drogas; (3) no catabolismo de glicogênio e liberação de glicose; (4) na esterificação de ácidos graxos livres em triglicérides; (5) na remoção do iodo dos hormônios da tireoide: tri-iodotironina (T_3) e tiroxina (T_4); e (6) na **desintoxicação de drogas lipossolúveis**, como o **fenobarbital**, durante o qual o retículo endoplasmático liso é significantemente desenvolvido.

O **Aparelho de Golgi** contribui para a glicosilação das proteínas a serem secretadas

e para a seleção das enzimas que irão compor os lisossomas. Os **lisossomas** degradam as glicoproteínas plasmáticas envelhecidas que foram internalizadas no domínio basolateral dos hepatócitos por meio de um receptor de membrana de lecitina hepática — o **receptor de assialoglicoproteínas** — com afinidade de ligação para galactose terminal após a remoção do ácido siálico. Os lisossomas nos hepatócitos armazenam ferro, que pode existir como **ferritina solúvel** e **hemossiderina insolúvel**, produto da degradação da ferritina.

Peroxissomas

Os peroxissomas são **organelas envolvidas por membranas** com alto conteúdo de **oxidases** que geram o **peróxido de hidrogênio** (Fig. 17-18). Como o peróxido de hidrogênio é um metabólito tóxico, a enzima **catalase** degrada esse produto em **oxigênio** e **água**. Esse evento catalítico ocorre nos hepatócitos e nas células dos rins.

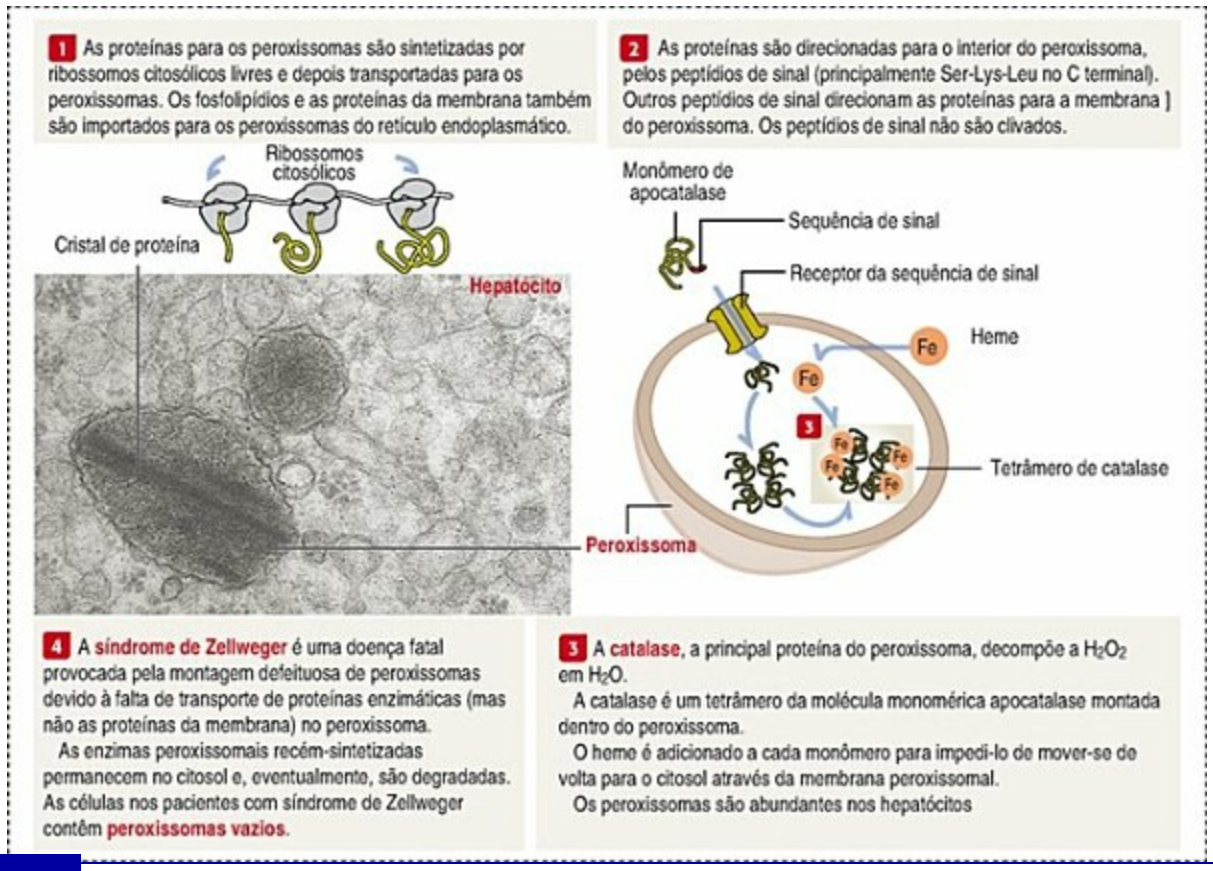


Figura 17-18 Peroxissoma

Os **peroxissomas são derivados de peroxissomas preexistentes** por meio de um processo de divisão binária. Em seguida, os peroxissomas importam as proteínas do citoplasma. Um peroxissoma contém cerca de 50 enzimas envolvidas em vários processos metabólicos. A biogênese dos peroxissomas e a sua participação em doenças hereditárias são apresentadas na Figura 17-18 e no Capítulo 2, Epitélio Glandular.

Significado clínico: doenças do depósito no fígado

Graves doenças hepáticas podem resultar no acúmulo excessivo de ferro e cobre. A **hemocromatose hereditária** é um exemplo de doença caracterizada pelo aumento da absorção de **ferro** e seu acúmulo nos lisossomas dos hepatócitos. A cirrose e o câncer hepático são complicações da hemocromatose.

A **doença de Wilson (degeneração hepatolenticular)** é um distúrbio hereditário do metabolismo do **cobre**, no qual os depósitos excessivos de cobre nos lisossomas no fígado e cérebro produzem hepatite crônica e cirrose.

Significado clínico: alcoolismo e fígado gorduroso (esteatose hepática alcoólica)

Após a absorção no estômago, a maior parte do etanol é transportada para o fígado, onde é metabolizada em **acetaldeído** e **acetato** nos hepatócitos. O etanol é oxidado principalmente pela **álcool desidrogenase**, uma enzima dependente de NADH (forma reduzida da nicotinamida adenina dinucleotídeo). Esse mecanismo é conhecido como a **via da álcool desidrogenase (ADH)**. Uma via metabólica adicional é o **sistema de oxidação microssomal de etanol** (**MEOS**), presente no retículo endoplasmático. As duas vias estão resumidas na Figura 17-17.

O consumo de etanol a longo prazo resulta em infiltração gordurosa do fígado denominado **fígado gorduroso** (um processo reversível se o consumo do etanol for descontinuado), **esteatose hepática** (fígado gorduroso acompanhado por reação inflamatória), **cirrose** (proliferação de colágeno e fibrose) e **carcinoma hepatocelular** (transformação maligna dos hepatócitos).

A produção do **fator de necrose tumoral** α **(TNF-α)** é um dos eventos iniciais na lesão hepática. O **TNF-α** desencadeia a produção de outras citocinas. O TNF-α, considerado como **citocina pró-inflamatória,** recruta células inflamatórias que provocam lesões nos hepatócitos e promovem a produção de fibras de colágeno do tipo I pelas **células perissinusoidais de Ito** (um processo conhecido como **fibrogênese**) como uma resposta de cicatrização.

A lesão nos hepatócitos resulta em morte celular programada, ou apoptose, causada pela ativação das caspases (Cap. 3, Sinalização Celular). O **TNF-α** participa de diversos processos inflamatórios, tais como nas articulações (Cap. 5, Osteogênese) e no extravasamento de células inflamatórias (Cap. 10, Sistema Linfático-Imunológico).

Etanol, vírus ou toxinas induzem as células de Kupffer a sintetizarem o **TNF-α**, assim como o **fator de crescimento de transformação** β (**TGF-β**) e a **interleucina-6** (Fig. 17-19). O TGF-beta; estimula a produção de colágeno do tipo I pelas células perissinusoidais, que aumentam em número. O **TNF-α** atua nos ductos biliares

interferindo no fluxo da bile (colestase).

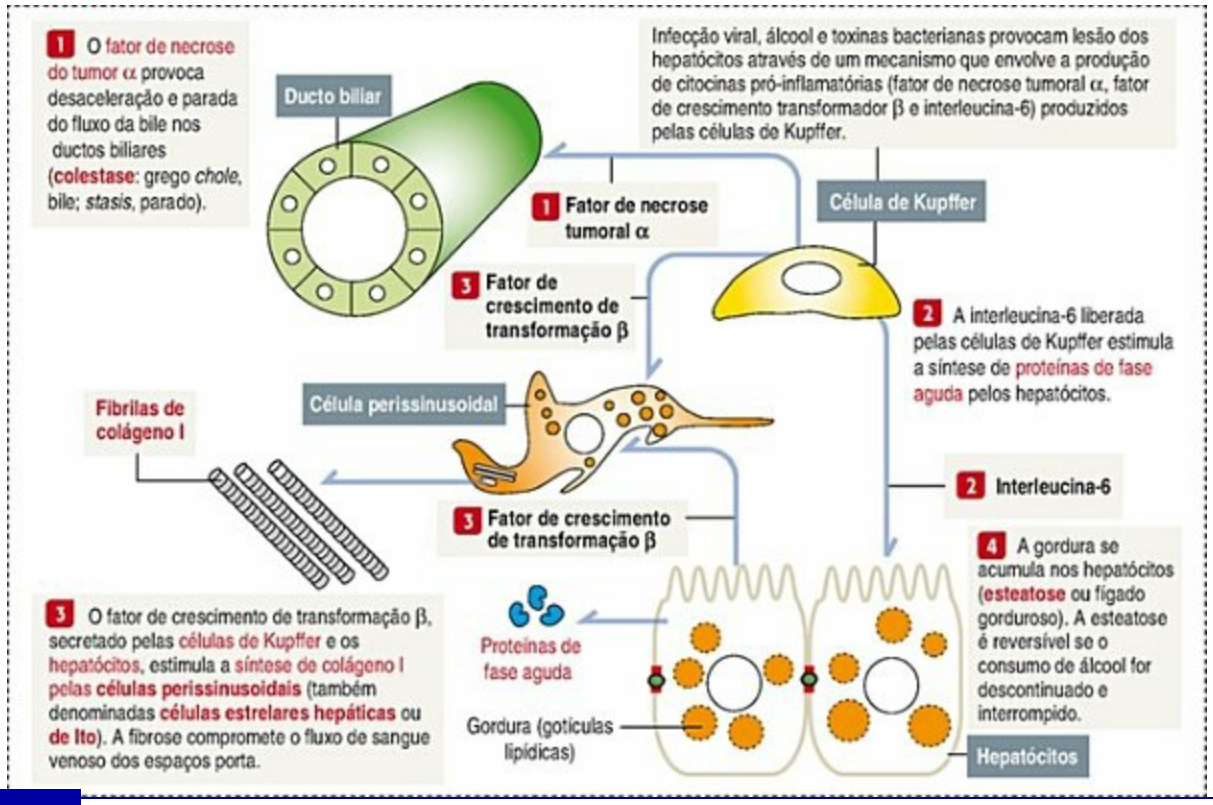


Figura 17-19 Citocinas na doença hepática crônica de Ito

Significado clínico: células perissinusoidais

As células perissinusoidais (**de Ito**; também denominadas **células estreladas hepáticas**) são encontradas no espaço de Disse, nas proximidades dos sinusoides hepáticos. As células de Ito são de origem mesenquimal, contêm gordura e estão envolvidas (1) no armazenamento e liberação de retinoides; (2) na produção e renovação da matriz extracelular; e (3) na regularização do fluxo sanguíneo nos sinusoides. As células perissinusoidais de Ito permanecem em estágio quiescente, não proliferativo; porém, elas podem proliferar quando ativadas por células de Kupffer e por hepatócitos. A ativação ocorre após hepatectomia parcial, após lesões hepáticas focais e por diferentes doenças que levam à fibrose (Fig. 17-20).

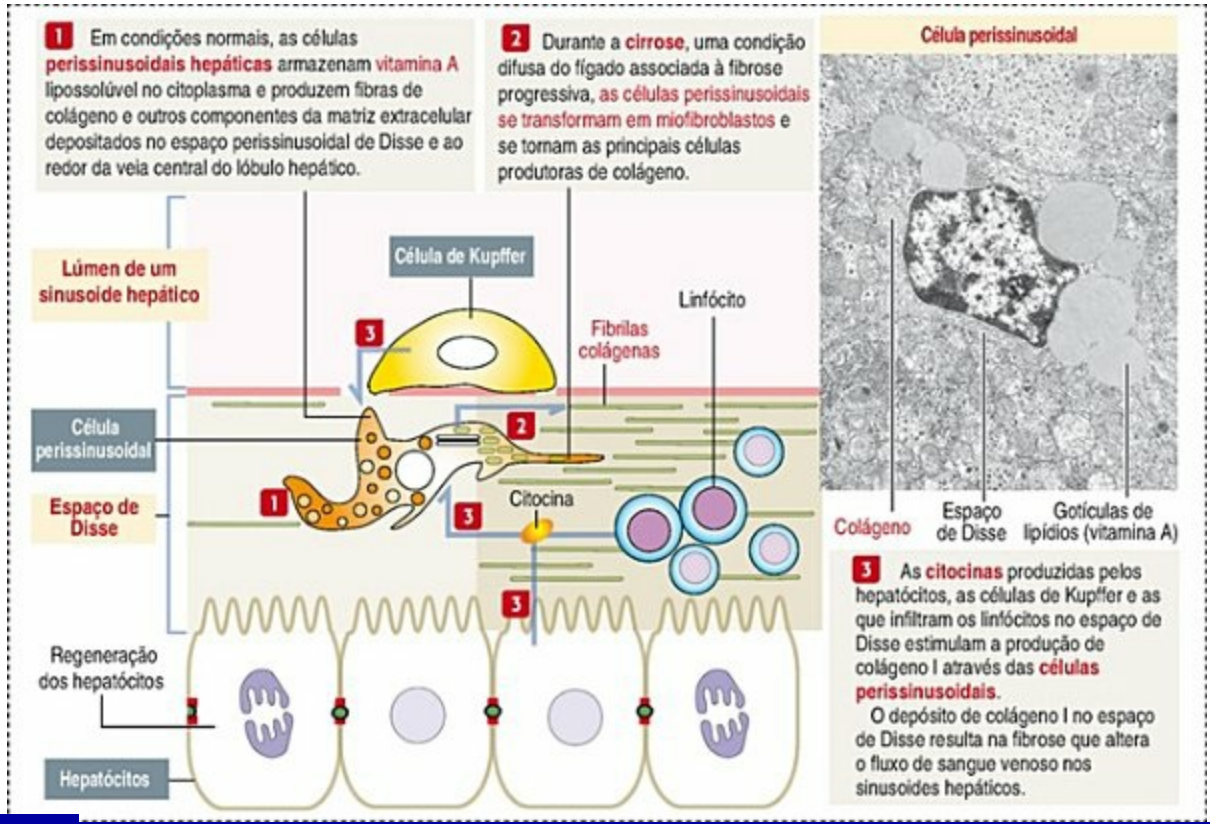


Figura 17-20 Células perissinusoidais

Em condições patológicas, as células perissinusoidais de Ito se tornam células produtoras de colágeno. Além de sintetizar e secretar o colágeno do tipo I, as células perissinusoidais secretam **laminina**, **proteoglicanos** e **fatores de crescimento**. O depósito de colágeno e demais componentes da matriz extracelular aumenta, levando a uma fibrose progressiva do fígado, que é típica da **cirrose**.

O TGF-beta;, produzido pelas células de Kupffer pelos hepatócitos (Figs. 17-19 e 17-20), estimula a produção de colágeno pelas células perissinusoidais. O crescente acúmulo de fibras colágenas e outros componentes da matriz extracelular dentro do espaço de Disse é seguido por **perda das fenestrações e espaços das células endoteliais que revestem os sinusoides**.

À medida que o processo de fibrose avança, as células perissinusoidais se tornam **miofibroblastos**, diminuindo o lúmen dos sinusoides e aumentando a resistência vascular. **Na cirrose, o aumento da resistência ao fluxo de sangue venoso advindo do sistema porta, no interior dos sinusoides hepáticos, leva à hipertensão porta.**

Bile: mecanismo de secreção

A **bile** é uma mistura de substâncias orgânicas e inorgânicas produzida pelos hepatócitos, transportada pelo canalículo biliar, um canal extracelular entre hepatócitos adjacentes (Fig. 17-21). O canalículo biliar define o **domínio apical** dos hepatócitos. O **domínio basolateral** está voltado para o espaço perissinusoidal. As **junções oclusivas** entre os hepatócitos adjacentes vedam e compartimentalizam o sistema canalicular.

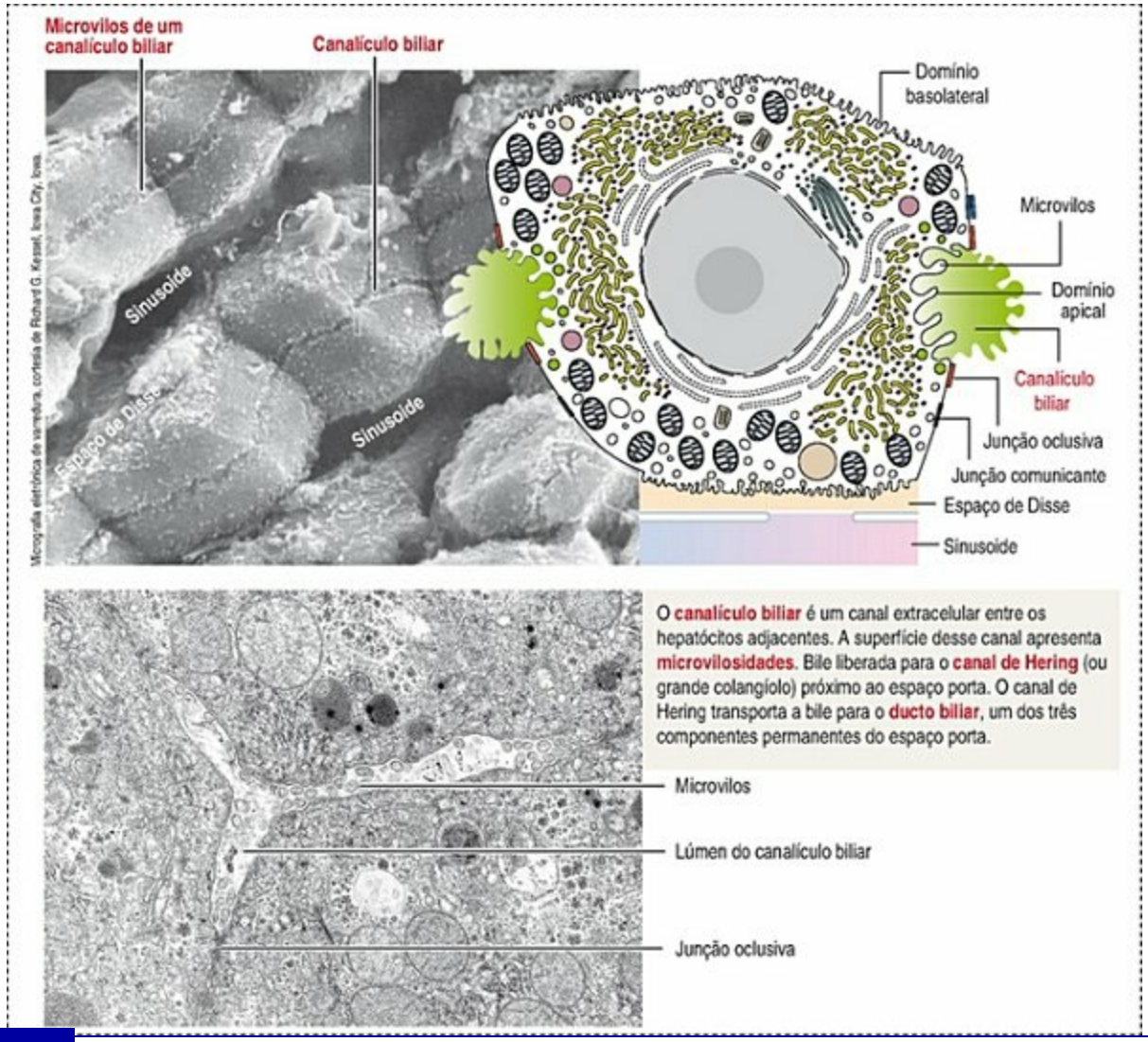


Figura 17-21 O canalículo biliar e a polaridade do hepatócito

Os principais componentes orgânicos da bile são ácidos biliares, na maioria conjugados (denominados sais biliares), glicina e derivados aminados de taurina *N*-acil dos ácidos biliares derivados do colesterol.

A bile tem cinco funções principais:

1. A excreção de **colesterol**, **fosfolipídios**, **sais biliares**, **bilirrubina conjugada** e **eletrólitos**.
2. Contribui com a **absorção de gorduras no lúmen intestinal** (Cap. 16, Parte Baixa do Sistema Digestório).
3. Transporta **IgA** para a mucosa intestinal através da circulação êntero-hepática.
4. A excreção de produtos metabólicos de drogas e metais pesados processados nos hepatócitos.
5. Os ácidos biliares conjugados inibem o crescimento de bactérias no intestino delgado.

O transporte de bile e de outras substâncias orgânicas do hepatócito para o lúmen do canalículo biliar é um processo mediado pelo trifosfato de adenosina (ATP). Quatro

transportadores, dependentes de ATP, estão presentes na membrana plasmática dos canalículos biliares e participam do mecanismo de transporte de componentes da bile (Fig. 17-22):

1. O transportador de **resistência a múltiplas drogas do tipo 1** (**MDR1**), que mobiliza o colesterol através da membrana plasmática.
2. O transportador de **resistência a múltiplas drogas do tipo 2** (**MDR2**), que transporta fosfolipídios.
3. O transportador **multiespecífico de ânions orgânicos** (**MOAT**), que exporta o glicuronato de bilirrubina e os conjugados de glutationa.
4. O **transportador de ácidos biliares** (**BAT**), que transporta os sais biliares.

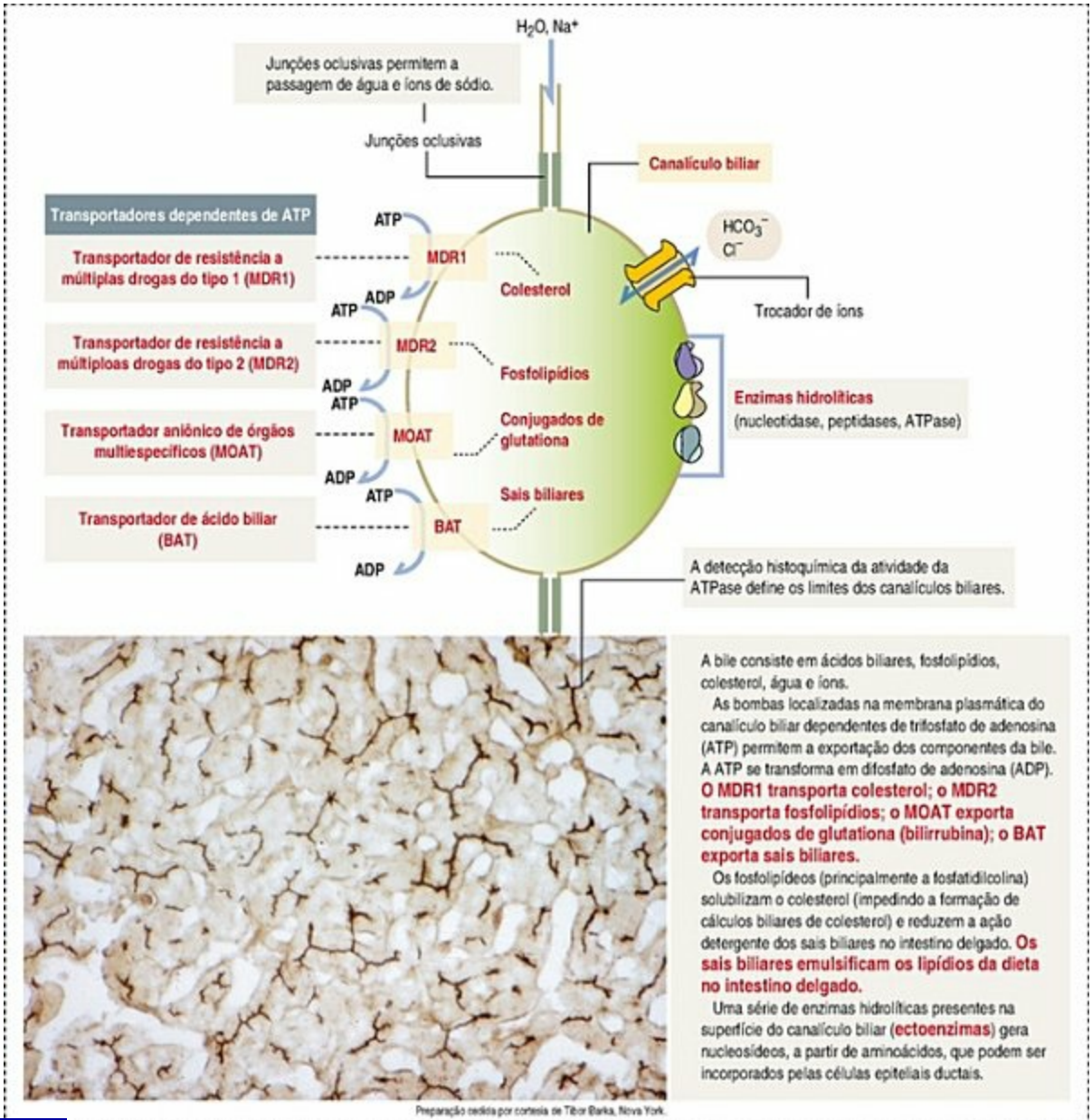


Figura 17-22 Transporte de bile para o canalículo biliar

Esses transportadores dependentes de ATP pertencem à família de **transportadores**

ABC caracterizados por conterem domínios de ligação de ATP altamente conservados, ou sítios de ligação ao ATP. O primeiro transportador ABC foi descoberto como o produto do gene ***mdr*** (para resistência a múltiplas drogas). O gene *mdr* é altamente expresso em células cancerosas, e o produto codificado, o transportador MDR, bombeia drogas para fora da célula, fazendo com que as células cancerosas resistam ao tratamento do câncer com agentes quimioterápicos (ver Núcleo Celular no Cap. 1, Epitélio).

A secreção de ácidos biliares gera um gradiente osmótico necessário para o influxo da água dentro do canalículo biliar. Além disso, um **trocador iônico** permite a passagem de íons HCO_3^- e de íons Cl^-. Finalmente, enzimas hidrolíticas associadas à membrana plasmática (**ectoenzimas**) do canalículo biliar e do ducto biliar produzem nucleosídeos, a partir da quebra de aminoácidos, que são reabsorvidos pelas células epiteliais do ducto biliar.

Um defeito genético no MDR2 provoca necrose focal dos hepatócitos, proliferação dos dúctulos biliares e reação inflamatória nos espaços porta. Níveis muito baixos de fosfolipídios são detectados na bile de MDR2 mutantes.

Metabolismo da bilirrubina

A bilirrubina é o produto final do catabolismo do radical heme da hemoglobina, e cerca de 85% da bilirrubina se origina de hemácias envelhecidas, destruídas principalmente pelos macrófagos do baço (Fig. 17-23).

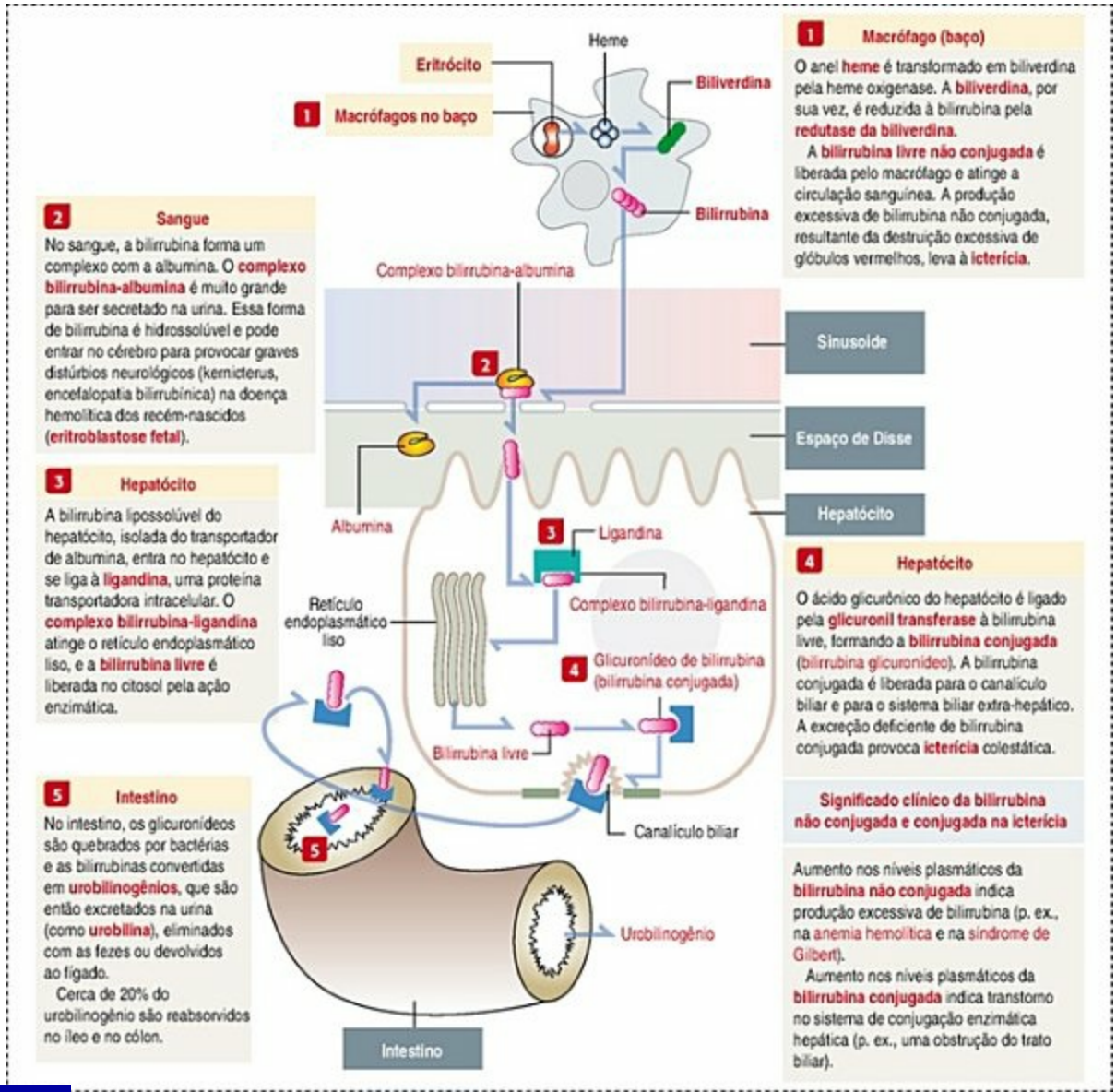


Figura 17-23 Metabolismo da bilirrubina

A bilirrubina é liberada na circulação, onde se liga à albumina e é transportada para o fígado. **Ao contrário da bilirrubina ligada à albumina, a bilirrubina livre é tóxica ao cérebro.** Relembre nossa discussão sobre **eritroblastose fetal** (Cap. 6, Sangue e Hematopoese), uma doença hemolítica induzida por anticorpos nos recém-nascidos, provocada pela incompatibilidade do grupo sanguíneo entre a mãe e o feto. O processo hemolítico resulta em hiperbilirrubinemia provocada por quantidades elevadas de **bilirrubina livre**, que produz dano irreversível ao sistema nervoso central (**icterícia**).

Quando a bilirrubina conjugada à albumina atinge os sinusoides hepáticos, o **complexo albumina-bilirrubina** se dissocia, e a bilirrubina é transportada através da membrana plasmática dos hepatócitos através da ligação a um receptor da membrana plasmática. Dentro do hepatócito, a bilirrubina se liga à **ligandina**, uma proteína que impede o refluxo da bilirrubina para a circulação. O **complexo bilirrubina-ligandina** é transportado para o retículo endoplasmático liso, onde a **bilirrubina é conjugada ao ácido glicurônico** pelo **sistema glicuronil transferase** do difosfato de uridina (**UDP**).

Essa reação resulta na formação de **um diglicuronato de bilirrubina hidrossolúvel**, que se difunde pelo citosol para o canalículo biliar, onde é secretado na bile.

No intestino delgado, a bilirrubina conjugada da bile permanece intacta até chegar à porção distal do intestino delgado e ao cólon, onde a **bilirrubina livre é degradada pela flora bacteriana intestinal**.

A bilirrubina livre não conjugada é, em seguida, reduzida a **urobilinogênio**. A maior parte do urobilinogênio é excretada nas fezes. Pequena parte retorna ao fígado, sendo então absorvida por um processo conhecido como **circulação biliar êntero-hepática**. Outra pequena fração é excretada na urina.

Composição da bile

O fígado humano produz cerca de 600 mL de bile por dia. A bile é constituída de **componentes orgânicos** (tais como **ácidos biliares**, os principais componentes; **fosfolipídios**, principalmente as lecitinas; **colesterol**; e **pigmentos biliares**, **bilirrubina**) e **componentes inorgânicos** (principalmente **íons** Na^+ e Cl^-).

Os ácidos biliares (ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido desoxicólico e ácido litocólico) são sintetizados pelos hepatócitos. Os ácidos cólico e quenodesoxicólico são sintetizados a partir do colesterol como precursor e denominados **ácidos biliares primários.** Os ácidos desoxicólico e litocólico são denominados **ácidos biliares secundários**, porque são produzidos no lúmen intestinal pela ação de bactérias intestinais sobre os ácidos biliares primários.

O processo de síntese de ácidos biliares é o principal mecanismo de eliminação de colesterol do corpo. As **micelas** são formadas pela agregação de moléculas de ácidos biliares conjugados à taurina ou à glicina. O colesterol está localizado dentro das micelas. Os pigmentos biliares não são componentes das micelas.

A bile secretada pelo fígado é armazenada na vesícula biliar e liberada no duodeno durante as refeições para facilitar a digestão pelas enzimas pancreáticas e consequente absorção de gorduras (Fig. 16-9 no Cap. 16, Parte Baixa do Sistema Digestório). Cerca de 90% dos ácidos biliares primários e secundários são absorvidos a partir do lúmen intestinal pelos enterócitos e transportados para o fígado através da veia porta. Esse processo é conhecido como **circulação êntero-hepática**. A absorção de ácidos biliares pelos enterócitos é mediada, no domínio apical da membrana plasmática, por uma proteína transportadora dependente de Na^+ e é liberada, no domínio basolateral da membrana plasmática por um trocador aniônico independente de Na^+.

A bilirrubina não é absorvida no intestino. Ela é reduzida a **urobilinogênio** por bactérias do intestino delgado distal e do cólon (Fig. 17-23). O urobilinogênio é parcialmente secretado nas fezes, uma parte retorna para o fígado através das veias do sistema porta e outra parte é excretada na urina como **urobilina**, a forma oxidada do

urobilinogênio.

Os ácidos biliares estabelecem o gradiente osmótico, que mobiliza água e eletrólitos para o canalículo biliar. Os íons HCO_3^-, secretados pelas células epiteliais que revestem os ductos biliares, são adicionados à bile, que se torna alcalina à medida que os íons Na^+, Cl^- e a água são absorvidos. O hormônio **secretina** aumenta o transporte ativo de íons HCO_3^- para a bile.

O fluxo de bile para o duodeno depende (1) da pressão gerada pela secreção ativa de bile pelos hepatócitos e (2) da resistência do fluxo no ducto biliar e no **esfíncter de Oddi**.

O esfíncter de Oddi é um espessamento da camada muscular circular do ducto colédoco (ducto biliar comum) na junção com o duodeno. Durante o jejum, o esfíncter de Oddi é fechado e a bile flui para a vesícula biliar. A habilidade da vesícula biliar em concentrar bile cinco a 20 vezes compensa sua limitada capacidade de armazenamento (20 a 50 mL de fluido) e a produção contínua de bile pelo fígado.

A secreção da bile durante a digestão do alimento é iniciada pela contração da túnica muscular da vesícula biliar, induzida pela **colecistocinina**, em resposta aos lipídios presentes no lúmen intestinal, e ajudada pela atividade muscular do ducto colédoco comum, do esfíncter de Oddi e do duodeno. A colecistocinina estimula o relaxamento do esfíncter de Oddi, permitindo que a bile entre no duodeno. Observe que a **colecistocinina tem efeitos opostos**: ela estimula a **contração muscular** da **vesícula biliar** e induz o **relaxamento muscular** do **esfíncter de Oddi**.

Significado clínico: condições patológicas que afetam a secreção da bile

Como a secreção da bile envolve os hepatócitos, os ductos biliares, a vesícula biliar e o intestino, qualquer perturbação ao longo desse processo pode resultar em condição patológica. Por exemplo, a destruição dos hepatócitos por infecção viral (**hepatite viral**) e por toxinas pode levar a uma diminuição na produção de bile, assim como a aumento na bilirrubina no sangue (**icterícia**).

A obstrução da passagem por **cálculos biliares**, **infecção** ou **tumores** pode bloquear o fluxo da bile, com o refluxo da bile para o fígado e para a circulação sistêmica.

Significado clínico: hiperbilirrubinemia

Várias doenças ocorrem quando se interrompe uma ou mais etapas metabólicas do processo de formação da bilirrubina. Um fator característico é a **hiperbilirrubinemia** — aumento na concentração da bilirrubina no sangue (mais do que 0,1 mg/mL).

A **síndrome de Gilbert** é o erro inato mais comum do metabolismo, provocando hiperbilirrubinemia moderada. Níveis elevados de bilirrubina livre, não conjugada, sem consequências graves de saúde, são detectados no sangue. A causa é a atividade reduzida da enzima glicuronil **transferase**, que conjuga a bilirrubina (Fig. 17-23).

Um defeito hereditário no **sistema glicuronil transferase, derivado do difosfato de uridina (UDP)**, conhecido como **doença de Crigler-Najjar**, resulta na falha da conjugação da bilirrubina nos hepatócitos e, consequentemente, na ausência de diglicuronato de bilirrubina na bile. Crianças com essa doença desenvolvem **encefalopatia bilirrubínica**.

A **síndrome de Dubin-Johnson** é uma doença familiar provocada por **defeito no transporte de bilirrubina conjugada para o canalículo biliar**. Além do transporte da bilirrubina conjugada, existe um defeito generalizado no transporte e na excreção de ânions orgânicos nesses pacientes.

VESÍCULA BILIAR

As principais funções da vesícula biliar são **armazenamento**, **concentração** e **liberação da bile**. A bile diluída proveniente dos ductos hepáticos é transportada pelo ducto cístico para a vesícula biliar. Após a concentração, a bile é liberada no ducto colédoco.

A parede da vesícula biliar é formada por uma túnica **mucosa**, uma **túnica muscular** e uma túnica **adventícia** (Fig. 17-24). A porção da vesícula biliar que não está voltada para o fígado (face abdominal) é revestida pelo peritônio.

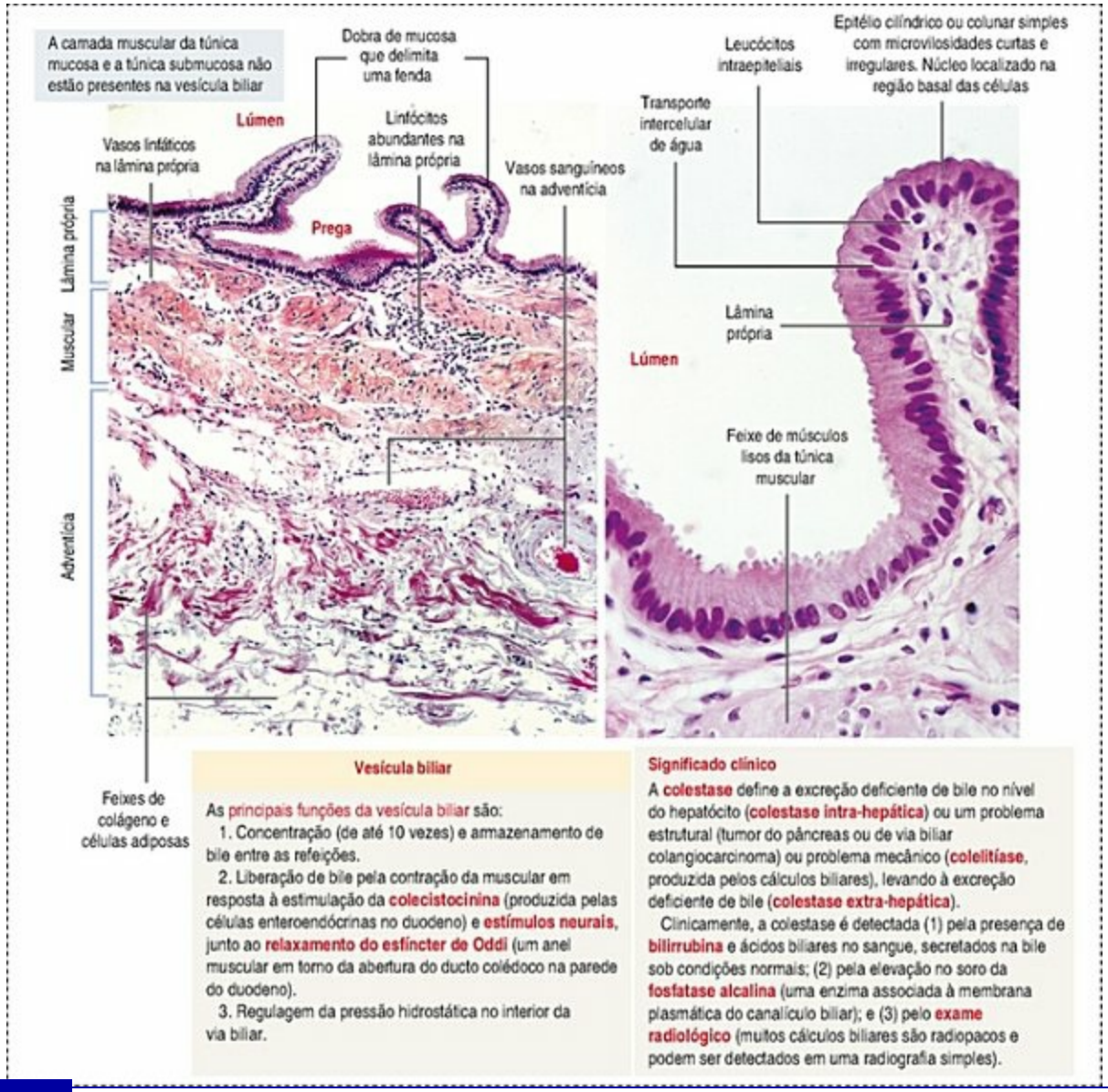
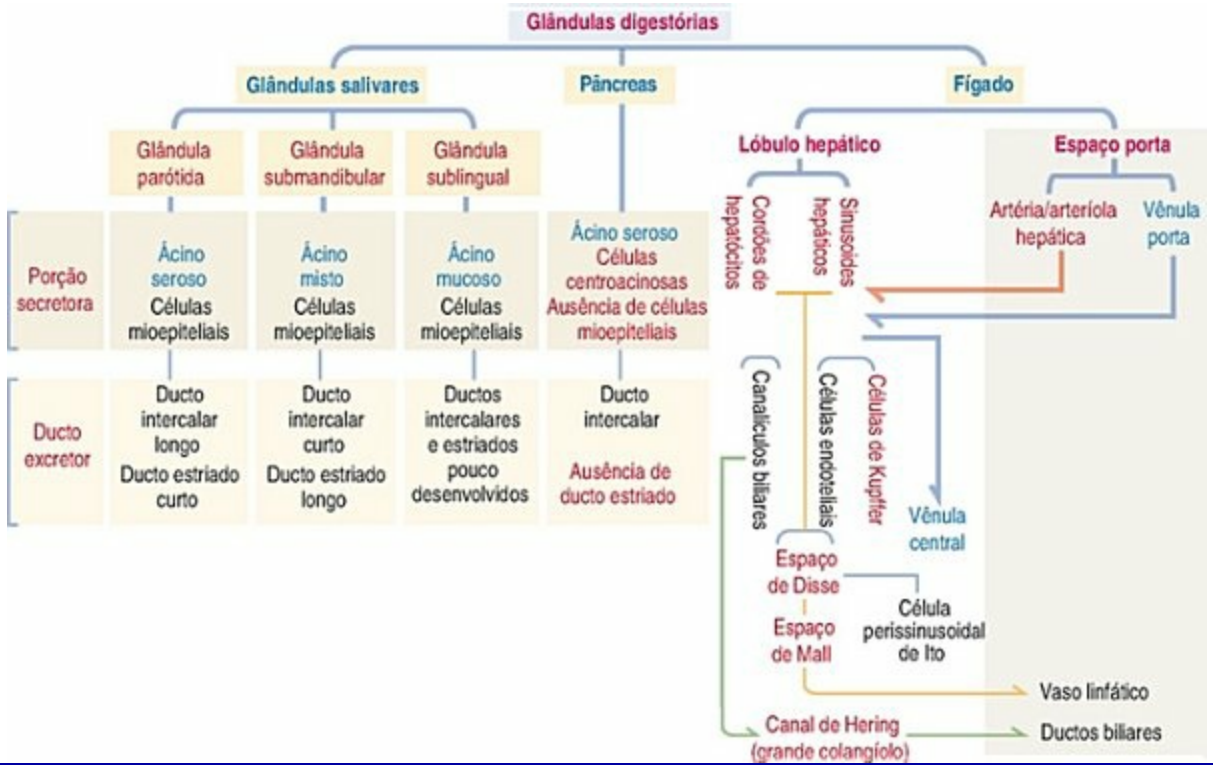


Figura 17-24 A vesícula biliar

A mucosa apresenta múltiplas **dobras** revestidas por **epitélio cilíndrico simples** sustentado por uma lâmina própria que contém um **plexo vascular-linfático**. A mucosa forma pregas profundas conhecidas como **seios de Rokitansky-Aschoff**. Na **região do colo** da vesícula biliar, a lâmina própria contém **glândulas tubuloacinosas**.

Não há muscular na túnica mucosa, nem túnica submucosa na vesícula biliar. A **túnica muscular** é representada por feixes de músculo liso associados com fibras colágenas e elásticas.



Mapa conceitual | Glândulas Digestórias

Conceitos essenciais | Glândulas Digestórias

- As três principais glândulas digestórias são (1) as glândulas salivares maiores: as glândulas **parótida**, **submandibular** e **sublingual**; 2) o **pâncreas exócrino**; e (3) o **fígado**.
- As **glândulas salivares** são constituídas por ductos ramificados e porções secretoras, os **ácinos**, que produzem um **produto mucoso**, **seroso** ou **mucosseroso**. Elas são classificadas como **glândulas tubuloacinosas (compostas) ramificadas**.

Cada ácino é drenado sequencialmente por (1) um **ducto intercalar** (revestido por epitélio baixo simples, pavimentoso ou cúbico). O ducto intercalar é o mais longo na glândula parótida; 2) um **ducto estriado** (revestido por epitélio cúbico-cilíndrico simples com mitocôndrias basais em abundância). O ducto estriado é bem desenvolvido na glândula submandibular; e (3) um **ducto intralobular** (revestido inicialmente por epitélio cúbico-cilíndrico ou colunar simples). **Ductos intercalares**, **estriados** e **intralobulares excretores** são observados **dentro de um lóbulo**.

Os ductos intralobulares convergem para formar um **ducto interlobular** (encontrado **entre os lóbulos**; revestido por epitélio cilíndrico pseudoestratificado). Os ductos interlobulares convergem para formar os **ductos lobares** (revestidos por epitélio cilíndrico estratificado). Os ductos lobares se unem ao **ducto** excretor **principal**, que apresenta epitélio estratificado pavimentoso próximo à sua abertura na cavidade oral. Os septos do tecido conjuntivo fornecem sustentação ao sistema de ductos ramificados, onde vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos são encontrados.

A **saliva** é o principal produto das glândulas salivares. A saliva contém proteína, glicoproteínas, íons, água e imunoglobulina A. As glândulas submandibulares produzem 70% da saliva; as glândulas parótidas contribuem com 25% e a enzima amilase. As proteínas na saliva formam **películas**, um filme protetor sobre os dentes.

A **glândula parótida** é constituída por **ácinos serosos** envoltos por **células mioepiteliais**. A glândula parótida

tem os ductos intercalares mais longos.

A **glândula submandibular** contém **ácinos mistos** e **serosos**, também envoltos por células mioepiteliais. As células serosas formam **meias-luas** que rodeiam as células mucosas do ácino misto. A secreção das células serosas é transportada para o lúmen do ácino junto com os **canalículos secretores intercelulares**.

A **glândula sublingual** tem **predominância de ácinos mucosos**; apenas pouca quantidade de ácinos mistos pode ser encontrada. As células mioepiteliais estão presentes. Os **ductos intercalares e estriados são pouco desenvolvidos**.

- **Pâncreas exócrino**. O pâncreas é uma glândula tubuloacinosa ramificada mista, exócrina e endócrina (ilhotas de Langerhans). O pâncreas é envolto por tecido conjuntivo, mas não tem cápsula típica. Os lóbulos são separados por septos de tecido conjuntivo. O ácino pancreático contém células secretoras serosas e **células centroacinares**, exclusivas do pâncreas. Os **ductos intercalares** (revestidos por epitélio cúbico baixo) drenam o ácino. **Nem os ductos estriados nem as células mioepiteliais estão presentes no pâncreas exócrino**. Os ductos intercalares convergem para formar os ductos interlobulares revestidos por epitélio cilíndrico simples.

 A secretina e a colecistocinina regulam a função do ácino pancreático e do ducto intercalado. A **colecistocinina** e a **acetilcolina** desencadeiam a liberação de formas inativas de tripsina, quimotripsina e carboxipeptidases produzidas pelas células acinosas pancreáticas. Lipase, amilase, colesterol esterase e fosfolipase também são secretadas. A **secretina** estimula a secreção de **água** e **íons de bicarbonato** pelas células epiteliais do **ducto intercalado**.

 A **pancreatite hemorrágica aguda** é o resultado da autodigestão do tecido pancreático pela ativação prematura das enzimas pancreáticas. Ela ocorre após refeição pesada ou consumo excessivo de álcool.

 A **fibrose cística** é uma doença hereditária que afeta tecidos secretores de muco dos sistemas respiratório, digestório, reprodutor e tegumentar. A pancreatite crônica na fibrose cística é caracterizada por perda de ácinos, dilatação dos ductos excretores pancreáticos e fibrose extensa (aumento do tecido conjuntivo). Um defeito genético na proteína denominada **regulador da condutância transmembrana da fibrose cística** (**CFTR**, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) impede o transporte dos íons de cloreto. O muco torna-se espesso e propenso a infecções bacterianas.

- **Fígado**. O fígado é constituído por lobos mal definidos envoltos por uma cápsula fibrosa (de Glisson). O sangue é fornecido por dois vasos: (1) **veia portal** (75% a 80% do volume de sangue desoxigenado que chega advindo do sistema digestório, baço e pâncreas); e (2) **artéria hepática** (20% a 25% do sangue oxigenado). O sangue da veia porta e da artéria hepática se mistura nos **sinusoides hepáticos** dos **lóbulos hepáticos**. O sangue do sinusoide converge para a **vênula central** (ou veia) e é drenado pela veia sublobular, veia coletora e veia hepática para dentro da veia cava inferior.

 A **bile**, o produto exócrino do fígado, é coletada pelo ducto biliar intra-hepático e drenada pelos ductos hepáticos direito e esquerdo. A bile é armazenada na vesícula biliar e liberada no duodeno através do ducto colédoco (ducto biliar comum).

 O **lóbulo hepático** clássico é a unidade estrutural e funcional do fígado. O lóbulo hepático é constituído de cordões celulares anastomosados em meio aos **sinusoides** revestidos por **células endoteliais** e **células de Kupffer**. O **espaço de Disse** se interpõe entre os sinusoides e os hepatócitos. As **células perissinusoidais de Ito** (sítio de armazenamento dos retinoides) estão presentes no espaço de Disse. Uma **vênula central** (ou veia) coleta o sangue dos

sinusoides. Os **ramos da veia porta e da artéria hepática**, junto a um **ducto biliar**, formam a **tríade portal** encontrada no tecido conjuntivo que envolve o lóbulo hepático.

Uma **placa delimitadora** de hepatócitos limita o parênquima (hepatócitos) e o estroma (tecido conjuntivo) hepático.

A **bile**, produzida pelos hepatócitos, flui em direção oposta ao sangue. A bile é transportada através dos **canalículos biliares** para dentro do **canal de Hering** (ou grande **colangíolo**) e depois para dentro do **ducto biliar** no espaço porta.

- O lóbulo do fígado pode ser conceituado como (1) **lóbulo hepático clássico** (descrito anteriormente); (2) **lóbulo portal** (baseado na via de drenagem da bile; o **espaço porta contendo a tríade portal é o centro do lóbulo portal**); e (3) **ácino hepático** (baseado na distribuição do gradiente de oxigenação dos hepatócitos a partir dos sinusoides, sangue este proveniente da artéria hepática).
- O hepatócito é a célula do fígado com funções endócrina e exócrina. O hepatócito tem um **domínio basolateral** com **microvilosidades** em abundância que se estendem até o espaço de Disse. O excesso de fluido no espaço de Disse, não absorvido pelos hepatócitos, é drenado para dentro da circulação linfática através do **espaço de Mall**, adjacente à placa delimitadora. O domínio basolateral participa da **absorção de substâncias provenientes do sangue** (p. ex., bilirrubina, hormônios peptídeos e esteroides, vitamina B_{12} e substâncias a serem desintoxicadas) e da secreção de proteínas plasmáticas (p. ex., albumina, fibrinogênio, protrombina, fatores de coagulação e proteínas do sistema complemento).

 O **domínio apical** delimita o **canalículo biliar**, uma depressão semelhante a uma trincheira revestida por microvilosidades e selada por junções oclusivas.

 Os hepatócitos contêm **retículo endoplasmático liso** (REL) associado às inclusões de glicogênio. Suas funções incluem a (1) síntese do colesterol e dos sais biliares; (2) a conjugação do glicuronídeo de bilirrubina, esteroides e drogas; (3) a quebra de glicogênio em glicose; e (4) a desintoxicação de drogas lipossolúveis (p. ex., o fenobarbital). O **retículo endoplasmático rugoso** e o **Aparelho de Golgi** participam da síntese e glicosilação das proteínas secretoras indicadas anteriormente. Os peroxissomas são proeminentes nos hepatócitos.
- **Alcoolismo e o fígado gorduroso**. Os hepatócitos participam do metabolismo do etanol. O consumo do etanol em longo prazo resulta em **fígado gorduroso**, um processo reversível se o consumo de etanol for descontinuado, **cirrose** (proliferação de colágeno provocando a fibrose do fígado) e **carcinoma hepatocelular** (transformação maligna dos hepatócitos).

 O etanol pode ser metabolizado por duas vias: **via de biotransformação álcool desidrogenase (ADH)** e pelo **sistema de oxidação microssomal de etanol (MEOS)**.

 Na **via ADH**, o etanol é oxidado em acetaldeído no citoplasma, e o acetaldeído é convertido em acetato na mitocôndria. O excesso de acetaldeído e os prótons podem provocar lesão do hepatócito. Na **via MEOS**, o etanol metabolizado no REL produz acetaldeído e excesso de radicais de oxigênio (em vez de prótons). Ambos produzem lesão do hepatócito.
- A **célula perissinusoidal (de Ito)** é encontrada no espaço de Disse, nas proximidades dos sinusoides hepáticos. Essas células (1) armazenam e liberam retinoides; (2) produzem e renovam os componentes da matriz extracelular; (3) regularizam o fluxo sanguíneo nos sinusoides; e (4) proliferam quando ativadas pelas citocinas produzidas pelas células de Kupffer. Em condições patológicas (p. ex., cirrose), as células perissinusoidais podem tornar-se

miofibroblastos, células produtoras de grande quantidade de colágeno, restringindo o lúmen dos sinusoides e levando à **hipertensão portal**, um aspecto característico da cirrose.

- A **bile** é uma mistura de substâncias orgânicas e inorgânicas produzidas pelo hepatócito. A bile participa da excreção de colesterol, fosfolipídios, sais biliares, bilirrubina conjugada e eletrólitos. A absorção de gordura no lúmen intestinal depende da emulsificação de gordura dos sais biliares. A bile transporta IgA para a mucosa intestinal (circulação êntero-hepática) e inibe o crescimento de bactérias no intestino delgado.

 A **secreção de bile** para dentro do canalículo biliar é um **processo mediado pelo trifosfato de adenosina (ATP)**, que envolve transportadores de resistência a múltiplas drogas dos tipos 1 e 2 (MDR1 e MDR2), transportador aniônico de órgãos multiespecíficos (MOAT) e transportador de ácido biliar (BAT).

- **Metabolismo da bilirrubina**. A bilirrubina é o produto final do catabolismo do anel heme (porfirina). Cerca de 85% da bilirrubina se origina dos eritrócitos envelhecidos destruídos no baço pelos macrófagos. Os macrófagos transformam o anel heme em **biliverdina**, que é transformada em **bilirrubina** livre, **não conjugada**, liberada na circulação sanguínea. Na circulação sanguínea, a bilirrubina forma um complexo com a albumina. Quando o **complexo bilirrubina-albumina** atinge os sinusoides hepáticos, a albumina fica livre e a bilirrubina é internalizada pelos hepatócitos. A bilirrubina se liga à **ligandina** no citosol do hepatócito e é transportada para o REL, que libera a bilirrubina livre que é conjugada com o ácido glicurônico. O **glicuronídeo de bilirrubina** é liberado para o canalículo biliar e transportado para o intestino delgado. O glicuronídeo se separa da bilirrubina no intestino delgado e a bilirrubina é transformada pelas bactérias intestinais em **urobilinogênio**, que é excretado. A **urobilina** é eliminada pela urina.

 A **hiperbilirrubinemia** (aumento na concentração de bilirrubina no sangue sistêmico) pode ocorrer quando a bilirrubina não consegue ser conjugada no hepatócito **(doença de Crigler-Najjar)**. Crianças com essa doença desenvolvem **encefalopatia bilirrubínica**. Um defeito no transporte da bilirrubina conjugada para o canalículo biliar é a causa da **síndrome de Dubin-Johnson**. A **síndrome de Gilbert** é um erro inato do metabolismo que provoca hiperbilirrubinemia moderada, sem manifestações clínicas significativas.

- A **vesícula biliar** é o local de armazenamento, concentração e liberação de bile. A parede da vesícula biliar é constituída por uma mucosa com pregas profundas, revestidas por epitélio cilíndrico ou colunar simples. Não há muscular na túnica mucosa nem túnica submucosa na vesícula biliar. Uma túnica muscular (músculo liso) e uma adventícia podem ser vistas. Os vasos sanguíneos predominam na adventícia.

PARTE V
SISTEMAS DE ÓRGÃOS: SISTEMA ENDÓCRINO

18.

SISTEMA NEUROENDÓCRINO

Sistema hipotálamo-hipófise

O hipotálamo e a hipófise (também conhecida como **glândula pituitária**) formam uma rede neuroendócrina integrada conhecida como **sistema** (ou **eixo**) **hipotálamo-hipófise**.

Esse sistema consiste em dois componentes: (1) **sistema adeno-hipofisário hipotalâmico**, ligando o hipotálamo à hipófise anterior; e (2) **sistema neuro-hipofisário hipotalâmico**, ligando o hipotálamo à hipófise posterior.

O **hipotálamo**, que corresponde ao assoalho do diencéfalo e forma parte das paredes do terceiro ventrículo, consiste em aglomerados de neurônios, chamados **núcleos**, alguns dos quais secretam hormônios. Essas **células neuroendócrinas** (**neurônios**) estão localizadas **próximos** à barreira hematoencefálica, mas seus produtos de secreção são liberados na corrente circulatória **fora** da área da barreira hematoencefálica.

As células neuroendócrinas do hipotálamo exercem efeitos **positivos** e **negativos** sobre a hipófise através de peptídeos chamados **hormônios** ou **fatores de liberação** e **de inibição**, que têm **tempo de resposta muito curto** (frações de segundo) estimulando a liberação de neurotransmissores hipotalâmicos (hormônios) que são enviados à neuro-hipófise via **axônios**.

Os terminais dos axônios das células neuroendócrinas na **neuro-hipófise** têm abundantes grânulos de armazenamento contendo hormônios peptídicos ligados a uma **proteína transportadora** chamada **neurofisina**. Tanto os hormônios quanto as proteínas transportadoras são liberados por exocitose em capilares fenestrados adjacentes sob o controle de estímulos neurais.

A **hipófise anterior** é altamente vascularizada. Ela apresenta um plexo de capilares fenestrados (chamado **plexo primário**) na parte inferior do hipotálamo ou no pedículo hipofisário. O plexo primário está ligado a um **plexo secundário** no lobo anterior da hipófise por **veias porta** (**vênulas**), formando a **circulação porta hipotálamo-hipofisária**.

Os hormônios da hipófise anterior são produzidos por células epiteliais, armazenados em grânulos — sem proteína transportadora — e liberados de maneira

cíclica, **rítmica** ou **pulsátil** no plexo capilar secundário por estímulos endócrinos.

Os efeitos dos hormônios derivados das células epiteliais da hipófise anterior têm um **tempo de resposta mais longo** (minutos ou horas) e podem persistir por um dia ou até um mês.

HIPÓFISE

A hipófise (do grego *hypo*, sob; *physis*, crescimento) é composta por dois tecidos embriologicamente distintos (Fig. 18-1): (1) a **adeno-hipófise**, a porção **glandular epitelial**, e (2) a **neuro-hipófise**, a porção **neural**.

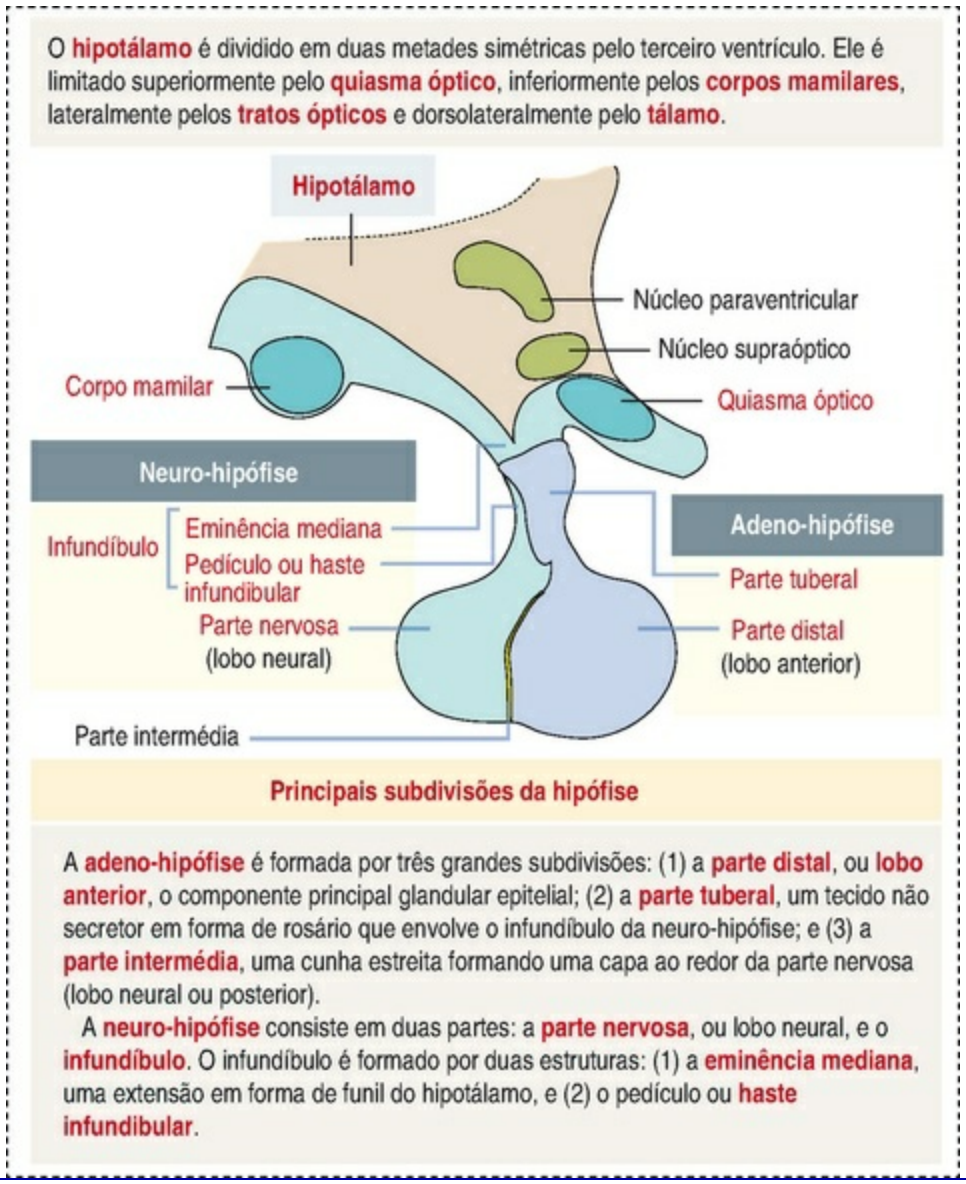


Figura 18-1 Regiões da hipófise (glândula pituitária)

A **adeno-hipófise** é formada por três subdivisões ou partes: (1) a **parte distal** (*pars distalis*), ou **lobo anterior**, é a parte principal da glândula; (2) a **parte tuberal** (*pars tuberalis*) que envolve, como um colar parcial ou total, a haste ou pedículo infundibular, um componente neural. Juntos formam a haste ou pedículo da hipófise; (3) a **parte**

intermédia (*pars intermedia*), ou lobo intermediário, é rudimentar no adulto. Ela é uma delgada faixa que separa a parte distal da adeno-hipófise da parte nervosa da neuro-hipófise.

A **neuro-hipófise** é formada por duas subdivisões: a **parte nervosa** (***pars* nervosa**) ou lobo neural, e o **infundíbulo**. O infundíbulo, por sua vez, consiste em dois componentes: a **haste** ou **pedículo infundibular** e a **eminência mediana**, uma extensão em formato de funil do hipotálamo.

Origem embriológica da hipófise

A adeno-hipófise e a neuro-hipófise têm diferentes origens embriológicas (Fig. 18-2). A adeno-hipófise é derivada de uma evaginação (bolsa **de Rathke**) de revestimento ectodérmico da futura cavidade oral, que se estende para cima e em direção à neuro-hipófise em desenvolvimento. A neuro-hipófise se desenvolve a partir de uma **evaginação caudal infundibular a partir do assoalho do diencéfalo**. O pedículo hipofisário ou faringo-hipofisário, de conexão da bolsa de Rathke com a área oral, desaparece. No entanto, o pedículo infundibular, de conexão da neuro-hipófise permanece como haste (ou pedículo) infundibular.

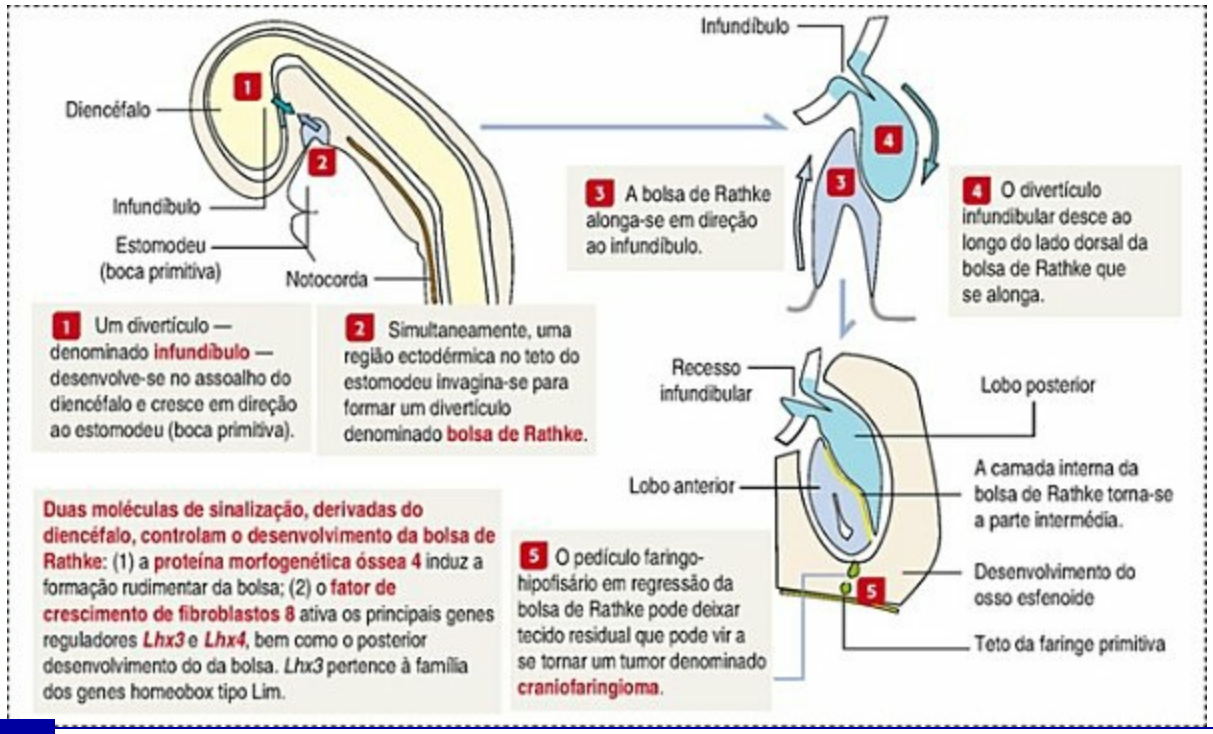


Figura 18-2 Desenvolvimento da hipófise

A bolsa de Rathke desenvolve-se em três regiões diferentes: (1) células da área anterior da bolsa dão origem à parte distal (a maior parte da glândula); (2) células da área posterior invadem a haste infundibular; e (3) extensões superiores da bolsa cercam a haste infundibular, formando a parte tuberal.

Vascularização da hipófise: circulação porta hipotálamo-hipofisária

A **artéria hipofisária superior** (originada a partir das artérias carótidas internas) (Fig. 18-3) entra na eminência mediana e na parte superior da haste infundibular, e forma o **primeiro plexo de capilares fenestrados** (**plexo capilar primário**), o qual recebe a secreção das células neuroendócrinas agrupadas nos **núcleos hipotalâmicos hipofisiotróficos.**

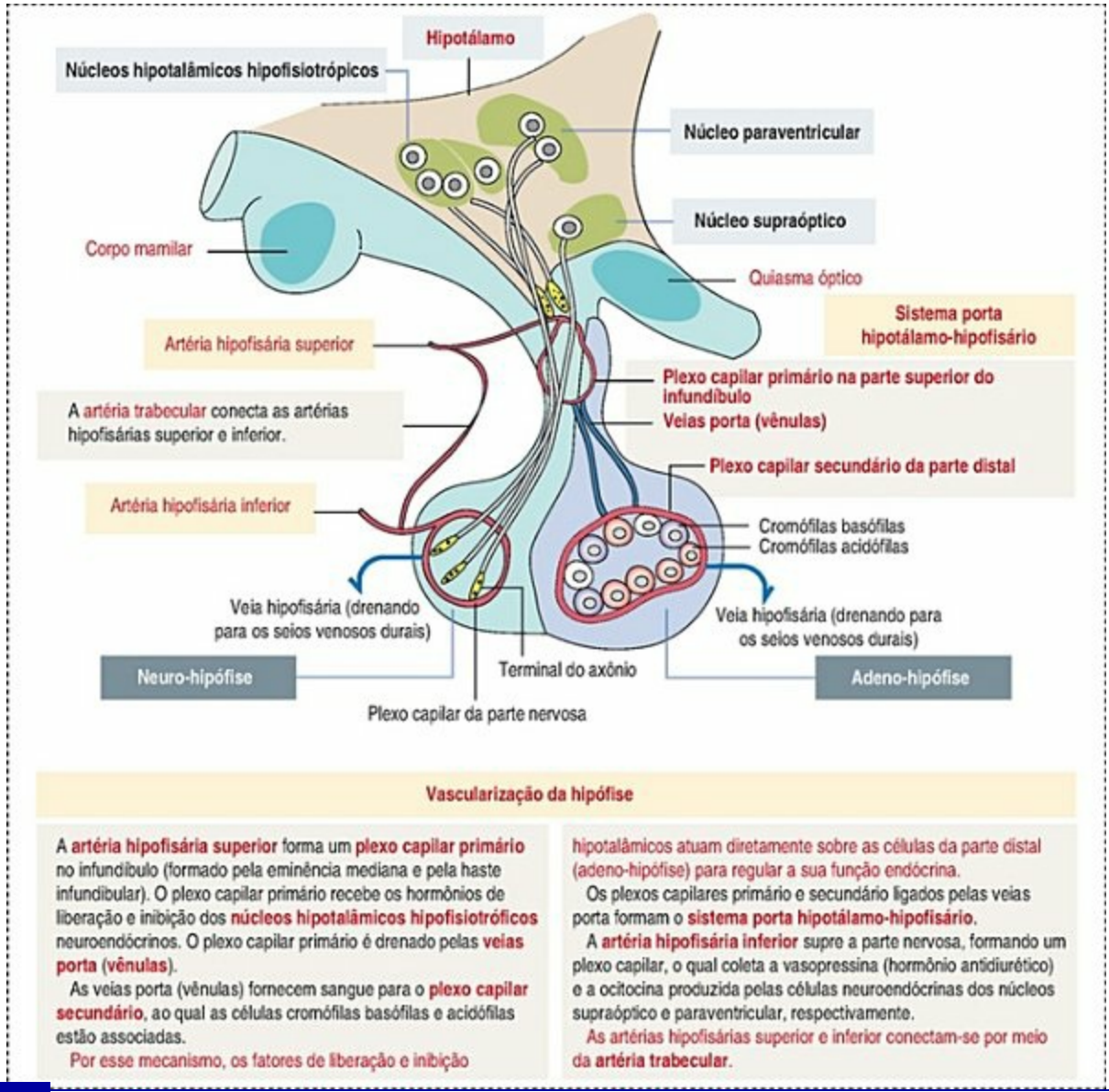


Figura 18-3 Vascularização da hipófise

Os capilares originados a partir do plexo capilar primário se projetam para o infundíbulo e para a parte tuberal, formando as **veias porta** (**vênulas**). **Os capilares originados das veias porta formam um plexo capilar secundário que irriga a adeno-hipófise e recebe as secreções de suas células endócrinas. Não há suprimento sanguíneo arterial direto para a adeno-hipófise.**

O sistema porta hipotálamo-hipofisário possibilita (1) o transporte de hormônios

hipotalâmicos de liberação e de inibição através do plexo capilar primário às células epiteliais secretoras de hormônios da adeno-hipófise; (2) a liberação de hormônios da adeno-hipófise para o interior do plexo capilar secundário e à circulação sistêmica; e (3) a integração funcional do hipotálamo com a hipófise anterior, fornecida pelas **veias porta**.

Um **terceiro plexo capilar**, derivado do interior da artéria hipofisária inferior, irriga a neuro-hipófise. Esse terceiro plexo capilar coleta secreções das células neuroendócrinas presentes no hipotálamo. Os produtos de secreção (vasopressina ou hormônio antidiurético e ocitocina) são transportados ao longo dos axônios para a neuro-hipófise.

Histologia da parte distal (lobo anterior)

A parte distal é formada por três componentes: (1) cordões de **células epiteliais** (Fig. 18-4), (2) **estroma** escasso de **tecido conjuntivo** com função de sustentação; e (3) **capilares fenestrados** (ou **sinusoides**) (Fig. 18-5), os quais fazem parte do plexo capilar secundário.

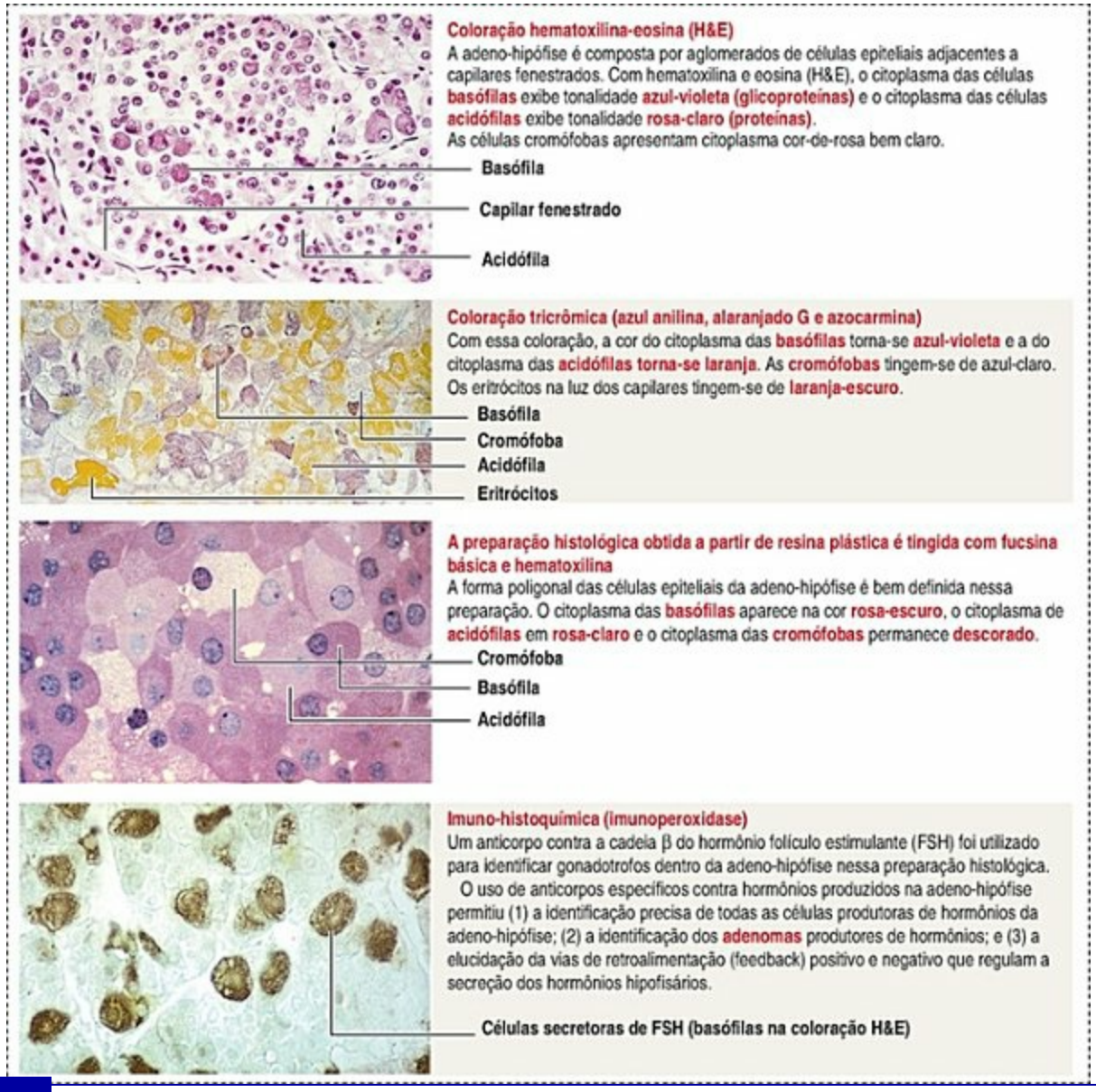


Figura 18-4 Identificação de células acidófilas, basófilas e cromófobas na adeno-hipófise

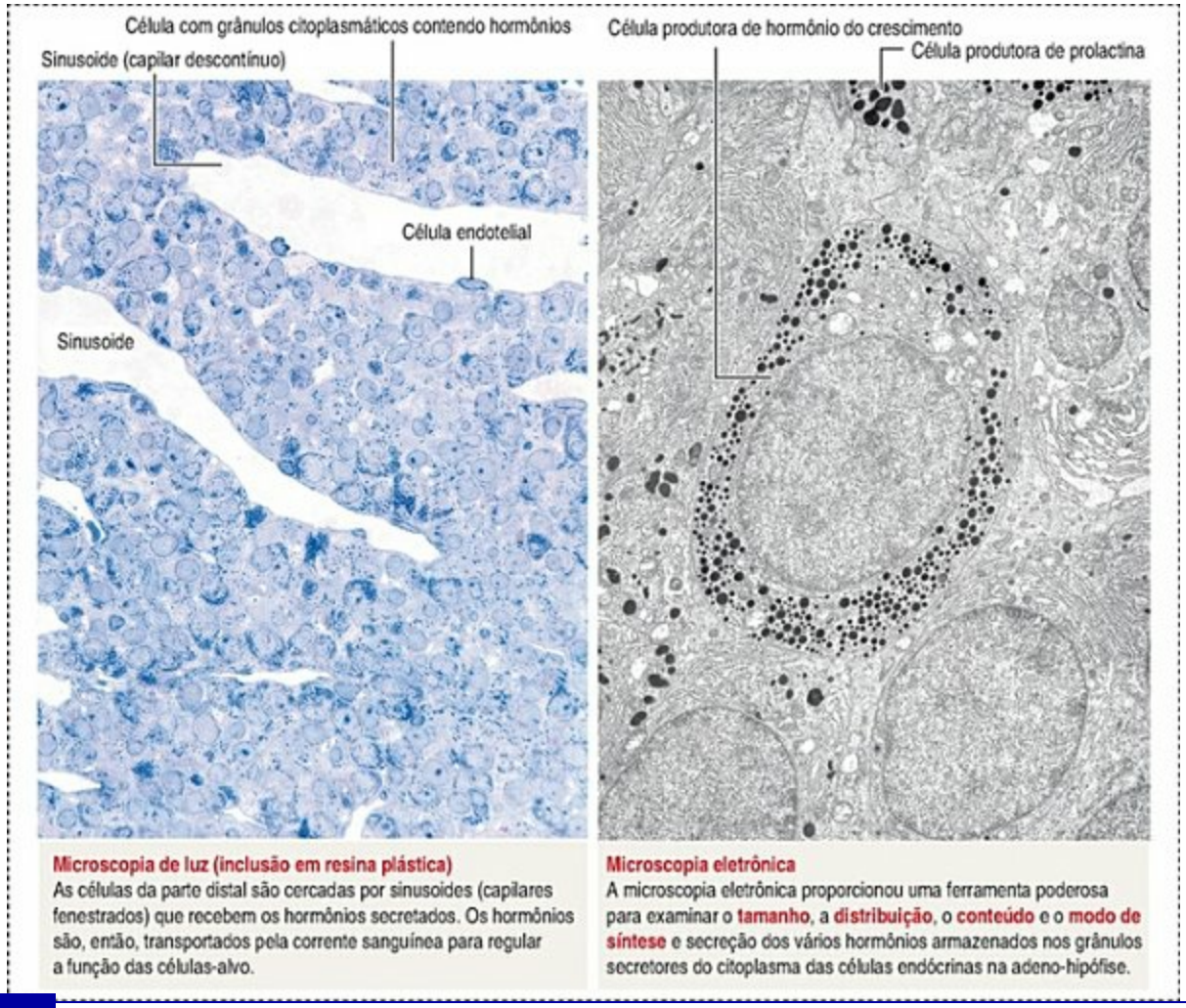


Figura 18-5 Relações vasculares e ultraestrutura da adeno-hipófise

Não há barreira hematoencefálica na hipófise anterior.

As células epiteliais encontram-se dispostas em cordões que circundam os capilares fenestrados que carregam sangue do hipotálamo. Os hormônios de secreção se difundem para a rede de capilares, a qual drena para as veias hipofisárias e daí para os seios venosos.

Existem três tipos diferentes de células endócrinas na adeno-hipófise (Fig. 18-4): (1) células cromófilas **acidófilas** (células que se coram com corante ácido), as quais são prevalentes nas porções laterais da glândula; (2) células cromófilas **basófilas** (células que se coram com corante básico e são PAS-positivas, técnica do ácido periódico reativo de Schiff), as quais são predominantes na parte média da glândula; e (3) células **cromófobas** (células cujo citoplasma não possui afinidade tintorial por corantes citoplasmáticos).

As células acidófilas secretam dois importantes **hormônios peptídicos**: o **hormônio do crescimento** e a **prolactina**. As células basófilas secretam **hormônios glicoproteicos**: **o hormônio folículo estimulante** (**FSH**), **o hormônio luteinizante** (**LH**), **o hormônio estimulante da tireoide** (**TSH**) e o **hormônio adrenocorticotrófico** (**ACTH**) ou corticotrofina. As células cromófobas incluem células que eliminaram o conteúdo hormonal dos seus grânulos e perderam a afinidade tintorial

típica das células cromófilas, acidófilas e basófilas.

A identificação precisa das células endócrinas da adeno-hipófise é realizada através de **imuno-histoquímica**, a qual demonstra seu conteúdo hormonal usando anticorpos específicos (Fig. 18-4).

Hormônios secretados pelas células acidófilas: hormônio do crescimento e prolactina

As células acidófilas secretam o **hormônio do crescimento**, também chamado de **somatotrofina**. Essas células acidófilas, chamadas **somatotrofos**, representam uma grande proporção (40% a 50%) da população de células da adeno-hipófise. As células secretoras de prolactina, conhecidas como **lactotrofos**, representam 15% a 20% da população celular da adeno-hipófise.

Hormônio do crescimento

O hormônio do crescimento é um peptídeo com 191 aminoácidos (22 kd), que possui as seguintes características (Fig. 18-6): (1) tem homologia estrutural semelhante à da prolactina e do hormônio lactogênio placentário humano. Existe certo sinergismo na atividade desses três hormônios; (2) é liberado na circulação sanguínea na forma de pulsos ao longo de um período de 24 horas de sono e vigília, com **pico de secreção que ocorre durante as primeiras duas horas de sono**; (3) não induz diretamente o crescimento, mas atua estimulando nos hepatócitos a produção do **fator de crescimento semelhante à insulina 1** (IGF-1), também conhecido como **somatomedina C**. O receptor celular do IGF-1 é semelhante ao receptor da insulina (formado por dímeros de duas glicoproteínas com domínios citoplasmáticos integrais da proteína tirosina quinase); (4) a liberação do hormônio do crescimento é regulada por dois neuropeptídeos.

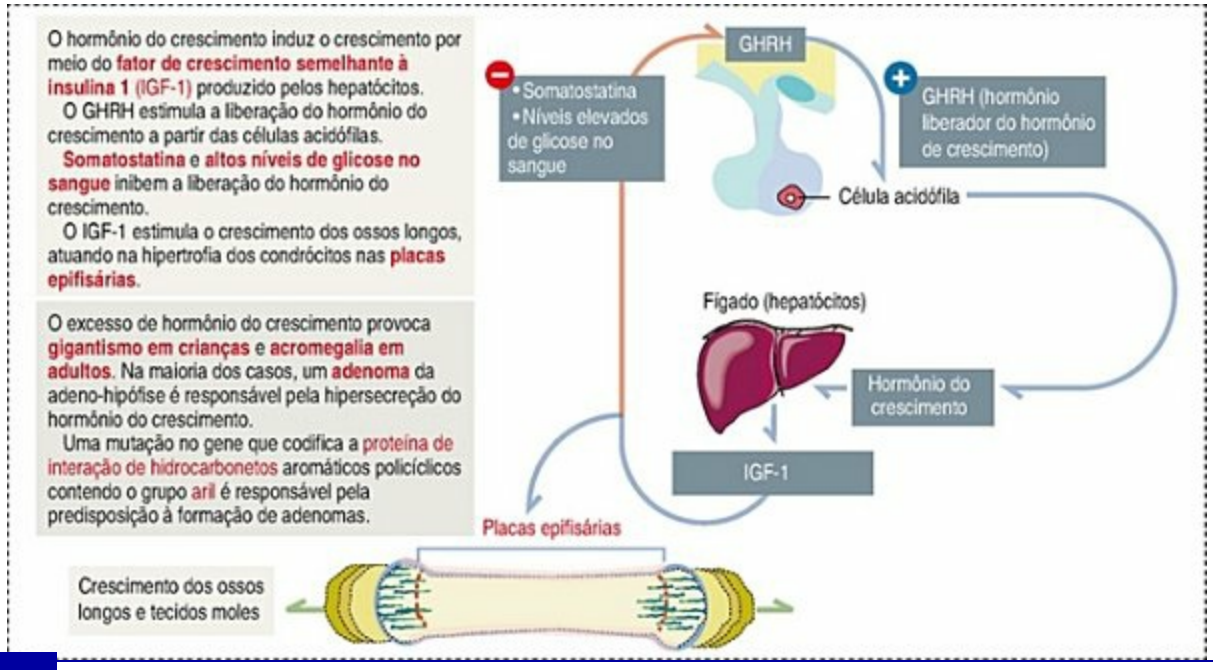


Figura 18-6 Hormônio do crescimento

O efeito **estimulatório** é causado pelo **hormônio liberador do hormônio do crescimento** (GHRH), um peptídeo com 44 aminoácidos. O efeito **inibitório** é produzido pela **somatostatina** (um peptídeo com 14 aminoácidos) e por elevados **níveis de glicose no sangue.** Tanto o GHRH como a somatostatina são derivados do hipotálamo. A somatostatina também é produzida nas ilhotas de Langerhans (pâncreas).

O IGF-1 (7,5 kd) estimula o crescimento global do tecido ósseo e de partes moles. Nas crianças, o IGF-1 estimula o crescimento dos ossos longos nas placas epifisárias. Os clínicos dosam IGF-1 no sangue para determinar a função do hormônio do crescimento. **Uma queda dos níveis sanguíneos de IGF-1 estimula a liberação do hormônio do crescimento.**

As células-alvo do IGF secretam várias **proteínas** e **proteases de ligação ao IGF.** Estas últimas podem regular a liberação e a ação de IGF sobre células-alvo por meio da redução das proteínas de ligação ao IGF disponíveis.

Significado clínico: gigantismo (em crianças) e acromegalia (em adultos)

A secreção **excessiva** de hormônio do crescimento pode ocorrer na presença de um tumor benigno chamado **adenoma.**

Quando o tumor secretante de hormônio do crescimento ocorre durante a infância e a puberdade, um período no qual as placas epifisárias ainda estão ativas, observa-se **gigantismo** (do grego *gigas*, gigante; estatura extremamente alta). Se a secreção excessiva de hormônio do crescimento ocorre no adulto, quando as placas epifisárias já não existem, desenvolve-se **acromegalia** (do grego *akron*, final ou extremidade; *megas*, exageradamente grande). Na acromegalia, mãos, pés, mandíbula e partes moles tornam-

se alargados. Os ossos longos não crescem em comprimento, mas a cartilagem (nariz, orelhas) e os ossos formados por ossificação intramembranosa (mandíbula e ossos da abóbada craniana) continuam a crescer, levando a graves deformidades.

Um adenoma secretante de hormônio do crescimento não apresenta o típico padrão secretor pulsátil do hormônio. Uma **diminuição** da secreção do hormônio do crescimento em crianças resulta em baixa estatura (**nanismo**).

Prolactina

A prolactina é uma proteína de cadeia simples com 199 aminoácidos (22 kd). A prolactina, o hormônio do crescimento e o lactogênio placentário humano compartilham certa homologia de aminoácidos e de atividade sinérgica.

A ação predominante da prolactina é estimular o início e a manutenção da lactação no período pós-parto (Fig. 18-7). A lactação envolve: (1) a **mamogênese**, ou seja, o crescimento e o desenvolvimento da glândula mamária são estimulados primariamente pelos estrógenos e pela progesterona, em sinergismo com a prolactina e o hormônio lactogênio placentário humano; (2) a **lactogênese**, o início da lactação, é desencadeado pela ação da prolactina sobre a glândula mamária desenvolvida pelas ações dos estrógenos e da progesterona. A lactação é inibida durante a gravidez pelos altos níveis dos estrógenos e da progesterona, os quais declinam após o parto. Antagonistas do estradiol ou da prolactina são usados clinicamente para cessar a lactação; (3) a **galactopoese**, a manutenção da produção de leite, requer a participação da prolactina e da ocitocina.

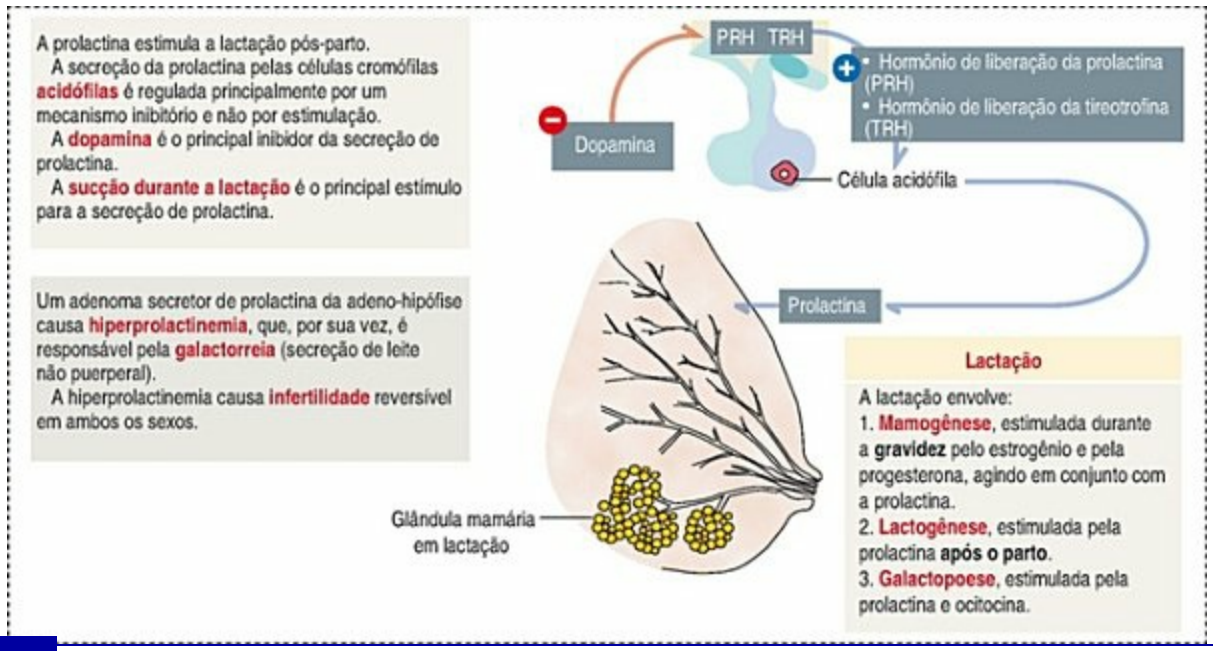


Figura 18-7 Prolactina

Os efeitos da prolactina, do lactogênio placentário e dos esteroides sobre o

desenvolvimento da glândula mamária em lactação são discutidos no Capítulo 23, Fertilização, Placentação e Lactação.

Diferentemente de outros hormônios da adeno-hipófise, **a secreção de prolactina é regulada primariamente pela inibição**. O principal inibidor é a **dopamina**. A secreção de dopamina é estimulada pela prolactina ao inibir sua própria secreção.

Um efeito **estimulatório** sobre a liberação da prolactina é exercido pelo **hormônio liberador de prolactina** (PRH) e pelo **hormônio liberador de tireotrofina** (TRH). A prolactina é liberada pelas células cromófilas **acidófilas** de forma pulsátil, coincidindo com cada período pós-sucção. **Ondas intermitentes de prolactina estimulam a síntese de leite.**

Significado clínico: hiperprolactinemia

Os tumores secretores de prolactina alteram o eixo hipotálamo-hipofise-gônada, levando à deficiência de gonadotrofinas. A hipersecreção de prolactina em mulheres pode estar associada à **infertilidade**, causada pela ausência de **ovulação** e **oligomenorreia** ou **amenorreia** (sangramento uterino disfuncional).

No sexo masculino, encontra-se diminuição da fertilidade e da libido. Esses efeitos que proporcionam infertilidade são encontrados em ambos os sexos e geralmente são reversíveis. A **galactorreia** (secreção de leite não puerperal) é um problema comum na **hiperprolactinemia** e também pode ocorrer no sexo masculino.

Hormônios secretados pelas células basófilas: gonadotrofinas, TSH e ACTH

As gonadotrofinas (FSH e LH) e o TSH possuem características em comum: (1) esses hormônios são glicoproteínas (daí a coloração PAS-positiva das células cromófilas basófilas) e (2) são constituídos por **duas cadeias**. A cadeia α é uma glicoproteína comum ao FSH, ao LH e ao TSH, mas a cadeia β é específica para cada hormônio. Consequentemente, **a cadeia β confere especificidade ao hormônio**.

Gonadotrofinas: hormônio foliculoestimulante e hormônio luteinizante

Os gonadotrofos (células secretoras de gonadotrofinas) (Fig. 18-8) secretam **tanto FSH quanto LH**. Os gonadotrofos constituem cerca de 10% da população celular total da adeno-hipófise.

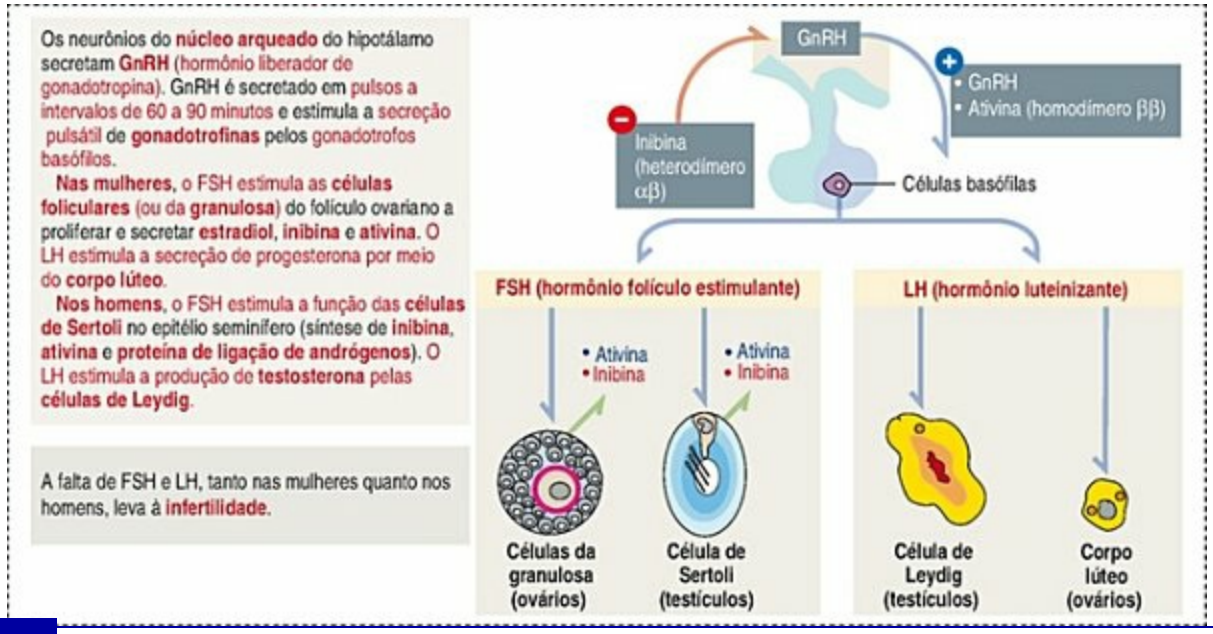


Figura 18-8 Gonadotrofinas (FSH e LH)

A liberação de gonadotrofinas é estimulada pelo **hormônio liberador de gonadotrofinas** (**GnRH**, também chamado de **hormônio liberador do hormônio luteinizante** [**LHRH**]), um decapeptídeo produzido no **núcleo arqueado** do hipotálamo. O GnRH é secretado para o sistema porta hipotálamo-hipofisário em pulsos a intervalos de 60 a 90 minutos. **Uma única célula cromófila basófila pode sintetizar e liberar tanto FSH como LH** de maneira pulsátil.

No sexo feminino, o **FSH** estimula o desenvolvimento dos folículos ovarianos por meio de um processo chamado **foliculogênese**. No sexo masculino, o FSH atua sobre as **células de Sertoli** no testículo para estimular a aromatização de andrógenos em estrógenos e a produção da **proteína de ligação a andrógenos** (**ABP**), com afinidade de ligação pela testosterona.

No sexo feminino, o **LH** estimula a **esteroidogênese** nos folículos ovarianos e no corpo lúteo. No sexo masculino, o LH controla a taxa de síntese de **testosterona** pelas **células de Leydig** no testículo. A função de FSH e LH no sexo masculino será no Capítulo 20, Espermatogênese.

A liberação de FSH e GnRH é **inibida** (1) pela **inibina**, um **heterodímero** proteico formado pelas cadeias peptídicas α e β, secretada pelas células-alvo masculinas e femininas (células de Sertoli, células foliculares e células da adeno-hipófise), e (2) pelo **estradiol**.

A liberação de FSH nos sexos feminino e masculino é **potencializada** por uma proteína em homodímero, chamada **ativina**, secretada pelas células de Sertoli e pelas células foliculares. Ela é composta por duas cadeias β. Pouco se sabe sobre o que controla a dimerização αβ (inibina) e ββ (ativina).

No Capítulo 20, Espermatogênese e, no Capítulo 22, Desenvolvimento Folicular e o Ciclo Menstrual, discutiremos as funções de FSH e LH na espermatogênese, a função das

células de Leydig, a foliculogênese e a luteogênese.

Significado clínico: infertilidade

A secreção de FSH e LH pode diminuir quando houver secreção deficiente de GnRH, causada por anorexia ou por um tumor da hipófise, o que pode destruir os gonadotrofos, diminuindo consequentemente a secreção de FSH e LH.

Pode-se observar diminuição da fertilidade e das funções reprodutivas em ambos os sexos. As mulheres podem ter distúrbios menstruais. No sexo masculino, podem ocorrer testículos pequenos e infertilidade (uma afecção conhecida como **hipogonadismo hipogonadotrófico**) quando a secreção de GnRH é deficiente.

A castração gonadal (**ovariectomia** no sexo feminino e **orquiectomia** no sexo masculino) causa **aumento** significativo da síntese de FSH e de LH em decorrência de **perda da inibição por *feedback***. As células gonadotróficas hiperfuncionais são grandes e vacuolizadas, e são chamadas de **células de castração**.

Hormônio estimulante da tireoide (tireotrofina)

As células tireotróficas representam cerca de 5% da população total da parte distal da adeno-hipófise.

O TSH é um hormônio regulador da **função** e **do crescimento da glândula tireoide** (Fig. 18-9). O mecanismo de ação do TSH sobre a função das células da tireoide é discutido na seção sobre a glândula tireoide no Capítulo 19, Sistema Endócrino. O **hormônio liberador de tireotrofina** (**TRH**), um peptídeo com três aminoácidos produzido no hipotálamo, **estimula** a síntese e liberação de TSH pelas células cromófilas **basófilas**. O TRH também estimula a liberação de prolactina. A liberação do TSH é **inibida** por aumento das concentrações dos hormônios da glândula tireoide tri-iodotironina (T_3) e tiroxina (T_4).

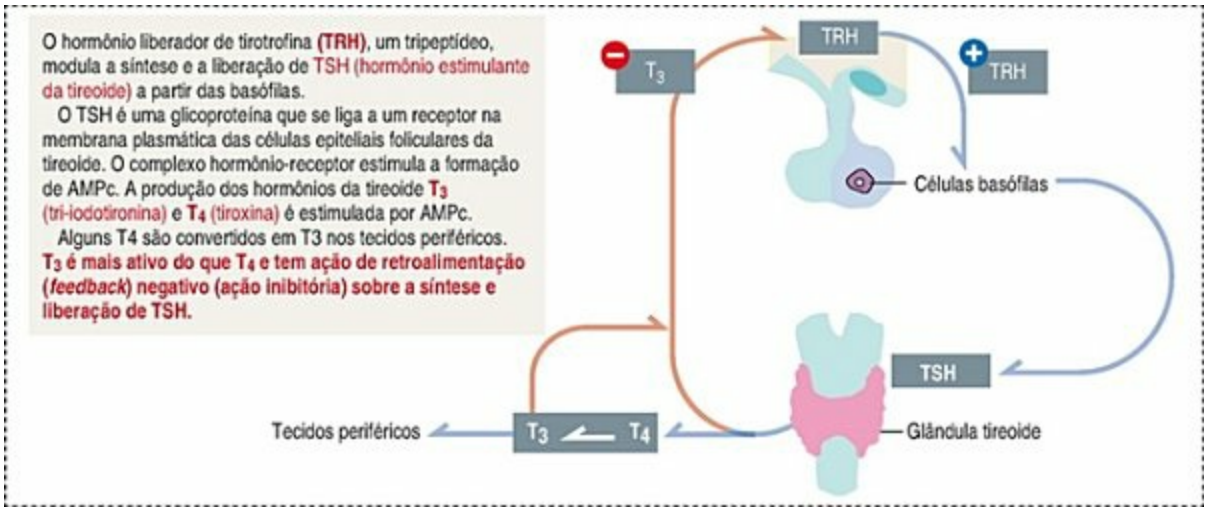


Figura 18-9 Hormônio estimulador da tireoide (TSH)

Significado clínico: hipotireoidismo

Uma deficiência de secreção do TSH (observada em casos raros de hipoplasia congênita da hipófise) produz **hipotireoidismo**, caracterizado por redução do metabolismo celular, da temperatura e da taxa do metabolismo basal, e letargia mental. O hipotireoidismo também é observado na doença autoimune caracterizada como **doença de Hashimoto**. O hipotireoidismo também pode decorrer de uma doença da glândula tireoide ou deficiência de iodo na dieta. Discutiremos sobre o **hipertireoidismo** na seção sobre a glândula tireoide no Capítulo 19, Sistema Endócrino, quando descrevermos a **doença de Graves**.

Hormônio adrenocorticotrófico

O ACTH, ou **corticotrofina**, é uma proteína de **cadeia simples** com 39 aminoácidos (4,5 kd) e com tempo de circulação curto (7 a 12 minutos). Sua principal ação **é estimular o crescimento** e **a síntese de esteroides** nas zonas fasciculada e reticulada do **córtex suprarrenal**. A zona glomerulosa do córtex da suprarrenal está sob o controle da angiotensina II (ver seção sobre a glândula suprarrenal no Capítulo 19, Sistema Endócrino). Os efeitos do ACTH sobre o córtex suprarrenal são mediados pela molécula de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). O ACTH também atua acima da suprarrenal, aumentando a pigmentação da pele e a lipólise.

O ACTH deriva de um grande precursor glicosilado de 31 kd, chamado **pró-opiomelanocortina** (POMC), processado na adeno-hipófise. Os produtos de POMC são os seguintes (Fig. 18-10):

1. Um **peptídeo N terminal** de função desconhecida, **ACTH**, e o **hormônio β-lipotrófico** (beta;-LPH). Esses três derivados da POMC são secretados pela adeno-hipófise.
2. Os produtos de clivagem de β-**LPH**, γ-**LPH** e β-**endorfina** são liberados na circulação. O β-LPH e o hormônio γ-lipotrófico (γ-LPH) têm **ação lipolítica**, mas seu papel preciso na mobilização de gorduras na espécie humana é desconhecido.
3. O γ-LPH contém a sequência de aminoácidos do **hormônio estimulante dos melanócitos** β (beta;-MSH, não secretado em humanos). A β-endorfina contém as sequências da **metencefalina** (met-enk). Não há evidências de que a β-endorfina seja clivada na hipófise para formar a met-enk.
4. O ACTH é clivado para formar o hormônio estimulante dos melanócitos α (α-MSH) e o **peptídeo intermediário semelhante à corticotrofina** (CLIP). Os hormônios α-

MSH e CLIP, encontrados em espécies com hipófise com proeminente parte intermédia, causam dispersão dos grânulos de melanina nos melanóforos e escurecimento da pele de muitos peixes, anfíbios e répteis.

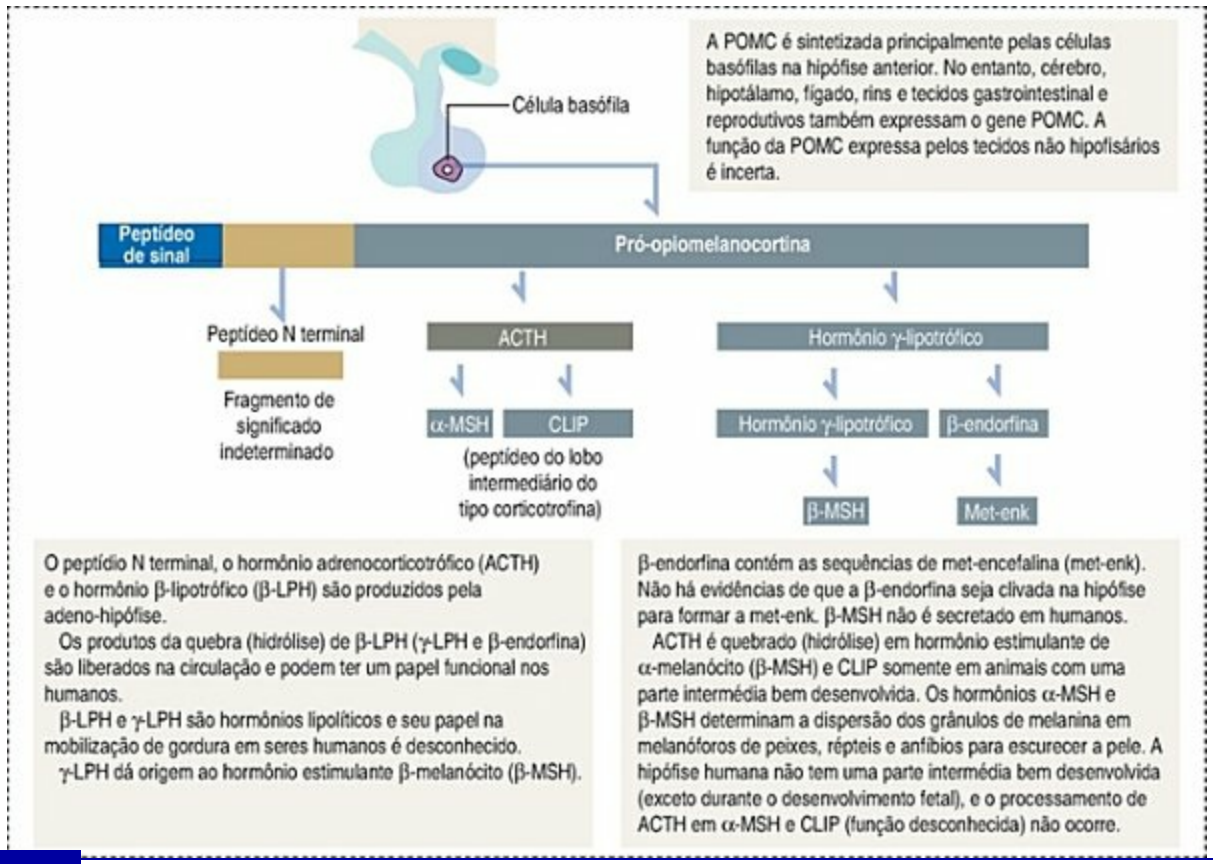


Figura 18-10 Processamento da pró-opiomelanocortina (POMC)

A liberação de ACTH é controlada como segue (Fig. 18-11):

1. Um efeito estimulatório é determinado pelo **hormônio liberador de corticotrofina** (CRH), proveniente do hipotálamo. O CRH encontra-se colocalizado com o **hormônio antidiurético** (ADH; veja a próxima seção, Neuro-hipófise) no núcleo paraventricular. Os hormônios ADH e angiotensina II potencializam o efeito do CRH sobre a liberação de ACTH.
2. Um efeito **inibitório** causado por altos níveis de **cortisol** no sangue impede a liberação de CRH e ao mesmo tempo bloqueia a liberação de ACTH pelas **células corticotróficas** basófilas (células secretoras de ACTH).

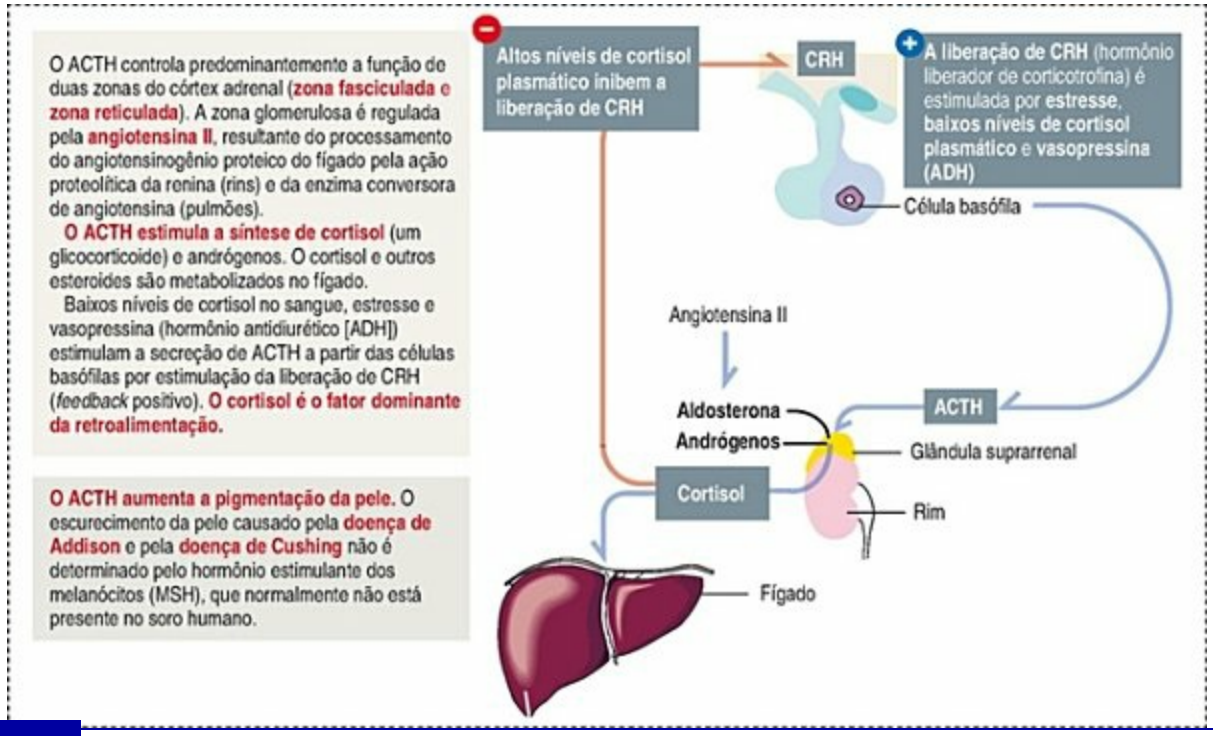


Figura 18-11 Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)

O ACTH é secretado de maneira circadiana (há picos matinais seguidos por lento declínio).

Significado clínico: doença de Cushing

Um adenoma secretante de ACTH na hipófise causa a **doença de Cushing**. Essa doença se caracteriza por aumento na produção de cortisol pela zona fasciculada do córtex da suprarrenal (ver seção sobre a glândula suprarrenal no Cap. 19, Sistema Endócrino), obesidade, osteoporose e perda de massa muscular. Uma **redução** na secreção de ACTH resulta em diminuição da secreção de cortisol e em hipoglicemia.

Uma concentração baixa de ACTH diminui a secreção de andrógenos pela suprarrenal. No sexo feminino, a deficiência de andrógenos causa perda de pelos púbicos e axilares. Esse efeito não é observado no sexo masculino porque é compensado pela secreção testicular de andrógenos.

NEURO-HIPÓFISE

A neuro-hipófise é formada por três componentes histológicos (Figs. 18-12 e 18-13): (1) **pituícitos**, semelhantes aos astrócitos, dão sustentação aos axônios; (2) **axônios amielínicos**, derivados de células neuroendócrinas (chamadas de **neurônios magnocelulares** porque seus corpos celulares são grandes) dos **núcleos supraóptico** e **paraventricular**, compõem o infundíbulo e formam o **trato hipotálamo-hipofisário**. Os axônios, com segmentos intermitentes abaulados (chamados **corpos de Herring**) que contêm produtos de secreção (o **complexo neurofisina-hormônio**), são encontrados na

parte nervosa (*pars* nervosa ou lobo neural). A neurofisina é secretada com o hormônio e não tem outra ação biológica aparente, a não ser servir como transportador do hormônio durante o transporte axonal; (3) os **capilares fenestrados** são derivados da artéria hipofisária inferior.

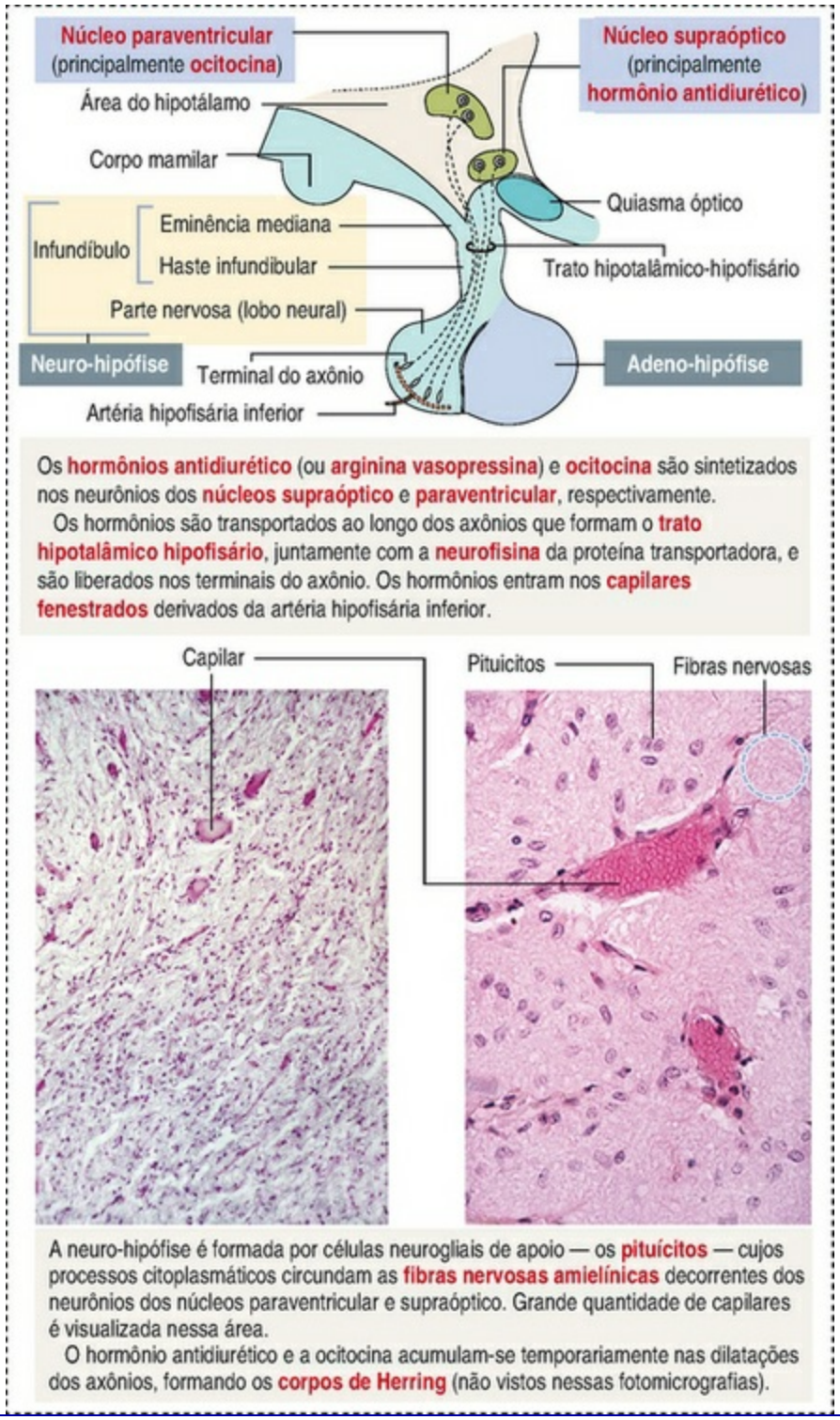


Figura 18-12 Neuro-hipófise

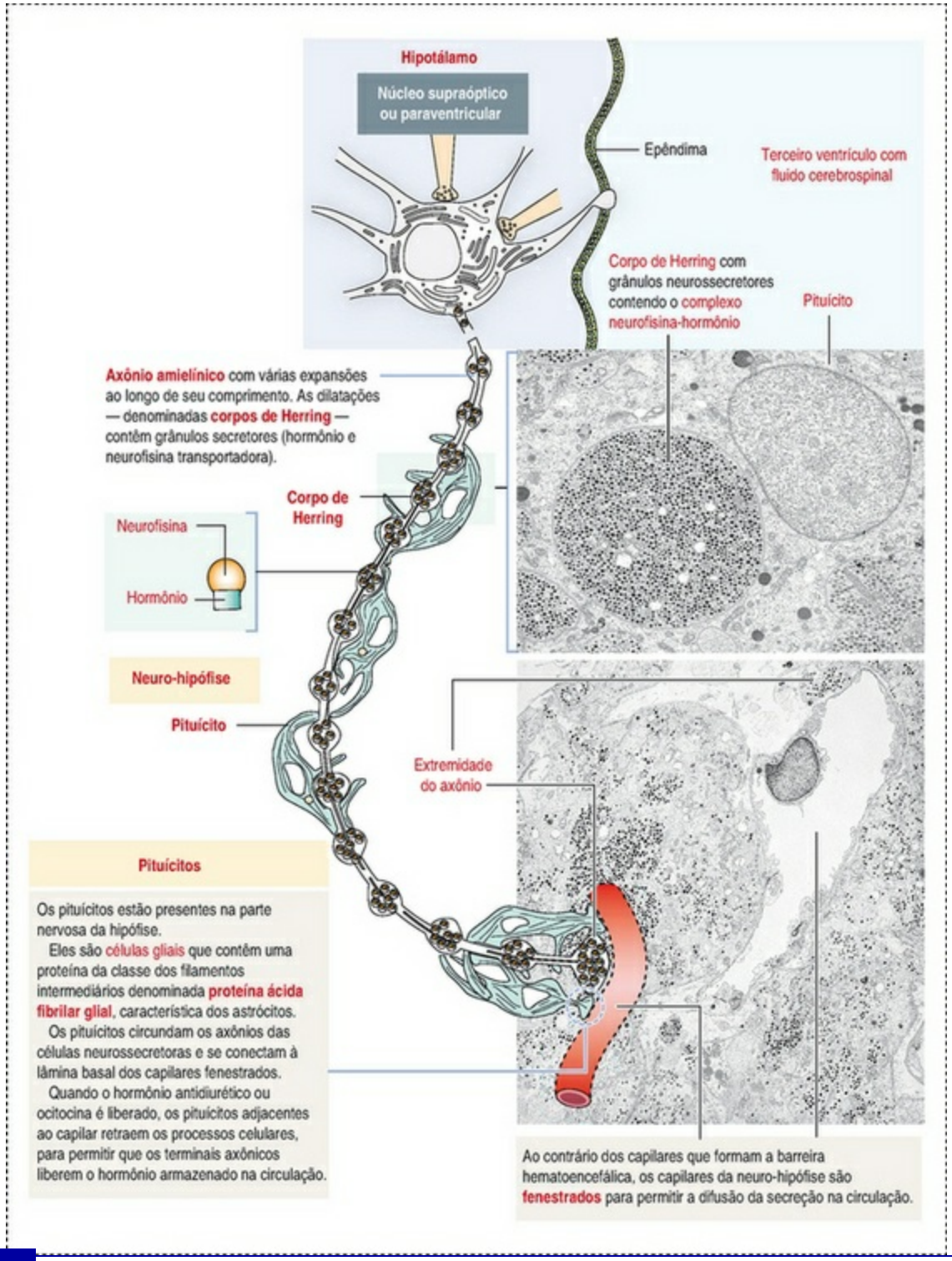


Figura 18-13 Estrutura e função da célula neuroendócrina

Os **pituícitos** são células gliais semelhantes aos astrócitos com **proteínas gliais fibrilares ácidas** em abundância, uma proteína com filamentos intermediários e algumas **gotículas lipídicas** em seu citoplasma. Os prolongamentos citoplasmáticos dos pituícitos (Fig. 18-14) (1) circundam os axônios, que são prolongamentos das células neuroendócrinas, (2) estendem-se entre os terminais dos axônios e a lâmina basal que envolve os capilares fenestrados, e (3) retraem-se para possibilitar a liberação para o sangue do conteúdo dos grânulos de secreção armazenados nos terminais dos axônios (Fig. 18-14).

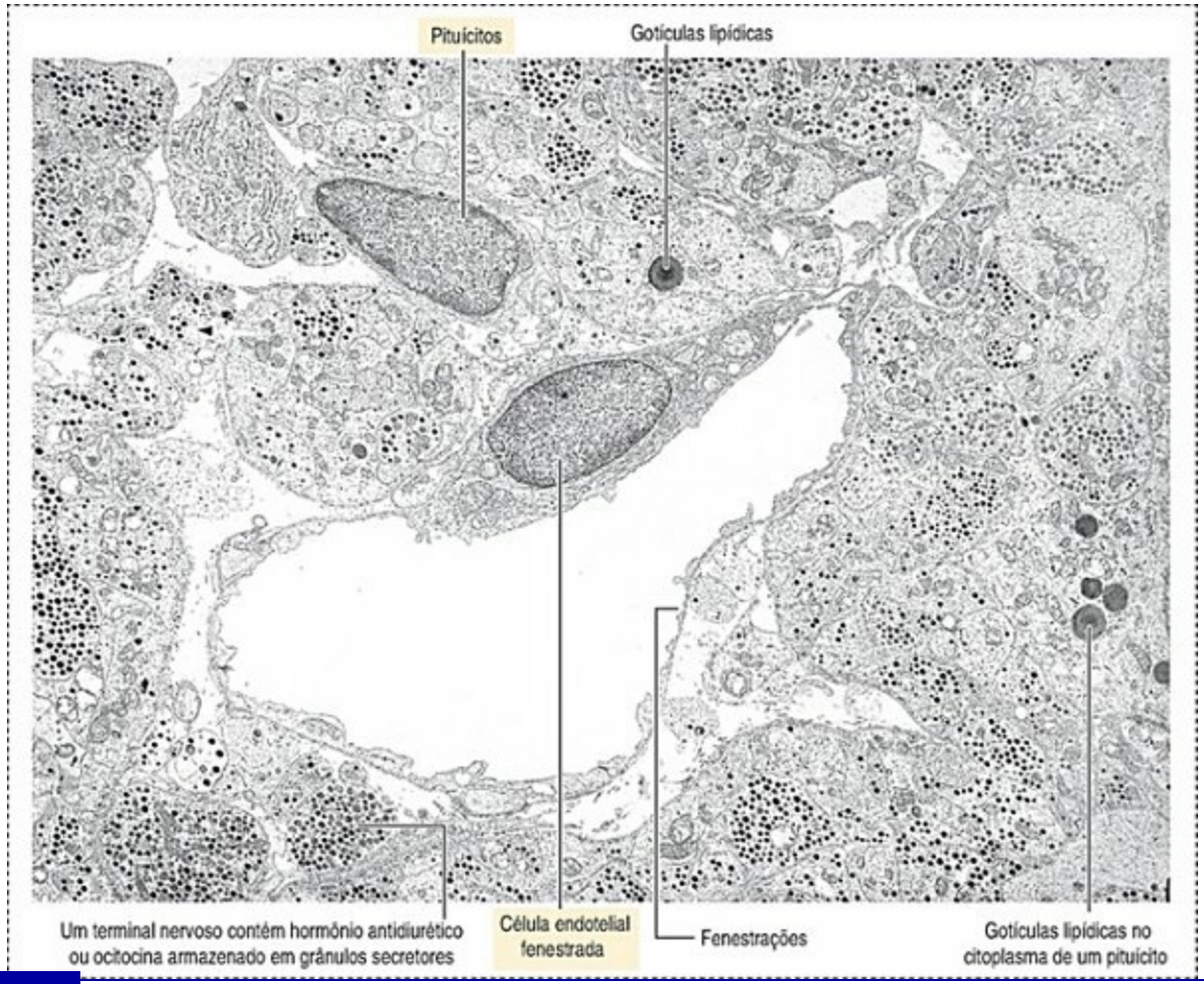


Figura 18-14 Terminais axônicos e pituícitos em torno dos capilares fenestrados

Os **axônios** na neuro-hipófise são derivados dos **núcleos supraóptico** e **paraventricular**.

Alguns neurônios do núcleo paraventricular são pequenos e seus axônios se projetam para a eminência mediana, em vez de seguirem para a parte nervosa. Esses neurônios, chamados **neurônios parvocelulares** (do latim *parvus*, pequeno), secretam ADH e ocitocina, que entram no sangue pelo sistema porta hipotálamo-hipofisário no nível da eminência mediana. Neurônios grandes dos núcleos supraóptico e paraventricular, chamados **neurônios magnocelulares** (do latim *magnus*, grande) dão origem a axônios que formam o t**rato hipotálamo-hipofisário**. Os terminais desses neurônios estão localizados na parte nervosa. Tanto os núcleos supraóptico como o paraventricular contêm neurônios que sintetizam ADH e ocitocina. No entanto, **os neurônios do núcleo supraóptico produzem primariamente ADH e os neurônios do núcleo paraventricular sintetizam primariamente ocitocina**.

Além desses dois núcleos, o hipotálamo tem núcleos adicionais, **os núcleos hipofisiotróficos hipotalâmicos**, com neurônios que produzem os hormônios hipofisiotróficos, de liberação e de inibição, que são liberados nos capilares fenestrados do plexo primário (ver anteriormente a seção sobre a vascularização da hipófise).

As células neuroendócrinas dos núcleos supraóptico e paraventricular estão localizadas **atrás d**a **barreira hematoencefálica**, e seus produtos são transportados

para terminações dos axônios e liberados diretamente em capilares fenestrados.

Significado clínico: diabete insípido

A **ocitocina** participa da **contração da musculatura lisa**, em particular do **útero durante o trabalho de parto**, e das **células mioepiteliais** que revestem os alvéolos secretores e os ductos lactíferos da glândula mamária para facilitar a ejeção de leite (ou **descida do leite**) durante a lactação (Fig. 18-15).

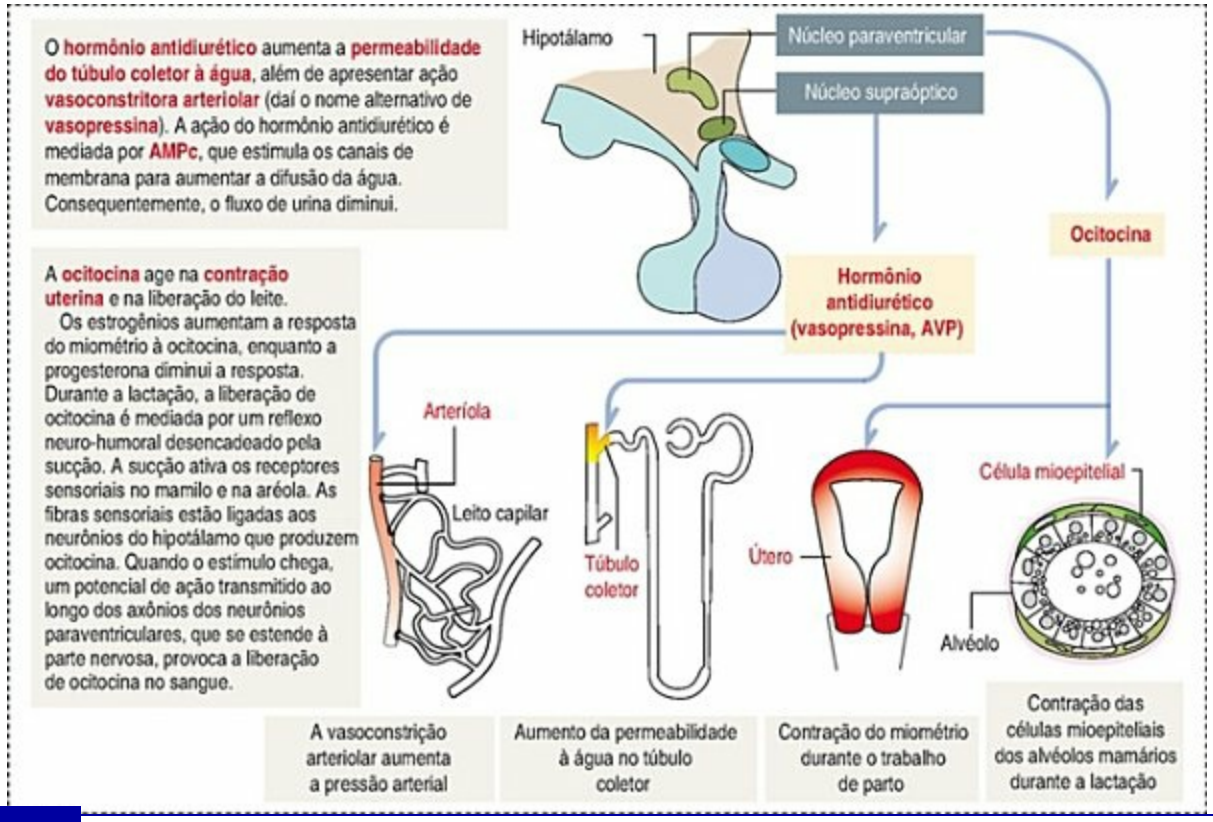


Figura 18-15 Hormônio antidiurético e ocitocina

O **hormônio antidiurético (ADH) regula a excreção de água nos rins** e também é um **potente vasoconstritor em altas doses** (Fig. 18-15). Essa é a base para seu nome alternativo, vasopressina (arginina vasopressina [AVP]). Aumento da pressão osmótica no sangue circulante ou redução do volume sanguíneo desencadeia a liberação de ADH. A retenção da água reduz a osmolalidade do plasma, a qual atua sobre os osmorreceptores hipotalâmicos para suprimir a secreção de ADH.

O ADH e a ocitocina são transportados ao longo dos axônios e armazenados nas terminações nervosas abauladas no interior de grânulos de secreção (corpos de Herring), acondicionados em conjunto com uma proteína transportadora, a **neurofisina**. Um **precursor comum** dá origem ao ADH, à ocitocina e à neurofisina transportadora. O **ADH liga-se à neurofisina II, e a ocitocina liga-se à neurofisina I**. Os hormônios liberados circulam no sangue na forma não ligada e têm meia-vida de 5 minutos.

para a glândula pineal.O **diabete insípido neurogênico** ocorre quando a secreção

de ADH é reduzida ou ausente. A **poliúria** é um sinal clínico comum. Os pacientes com diabete insípido podem excretar até 20 L de urina em 24 horas. O diabete insípido neurogênico é causado por traumatismo craniano, tumor invasivo que lese o sistema hipotálamo-hipofisário ou destruição autoimune dos neurônios secretores de vasopressina.

Já o **diabete insípido nefrogênico** ocorre em certas doenças renais crônicas **não responsivas** à vasopressina ou em decorrência de defeitos genéticos nos receptores renais para vasopressina.

GLÂNDULA PINEAL

A glândula pineal é um órgão endócrino formado por células com função neurossecretora. A glândula pineal está ligada ao cérebro por um pedículo, mas **não há conexões nervosas diretas da glândula pineal com o cérebro**. Em lugar disso, **fibras nervosas simpáticas pós-ganglionares derivadas dos gânglios cervicais superiores** inervam a glândula pineal.

As fibras pré-ganglionares para os gânglios cervicais superiores derivam da coluna lateral da medula espinhal. A função da glândula pineal é regulada por nervos simpáticos.

Desenvolvimento da glândula pineal

A glândula pineal desenvolve-se a partir de uma evaginação sacular do teto do diencéfalo, posteriormente à linha mediana do terceiro ventrículo (Fig. 18-16).

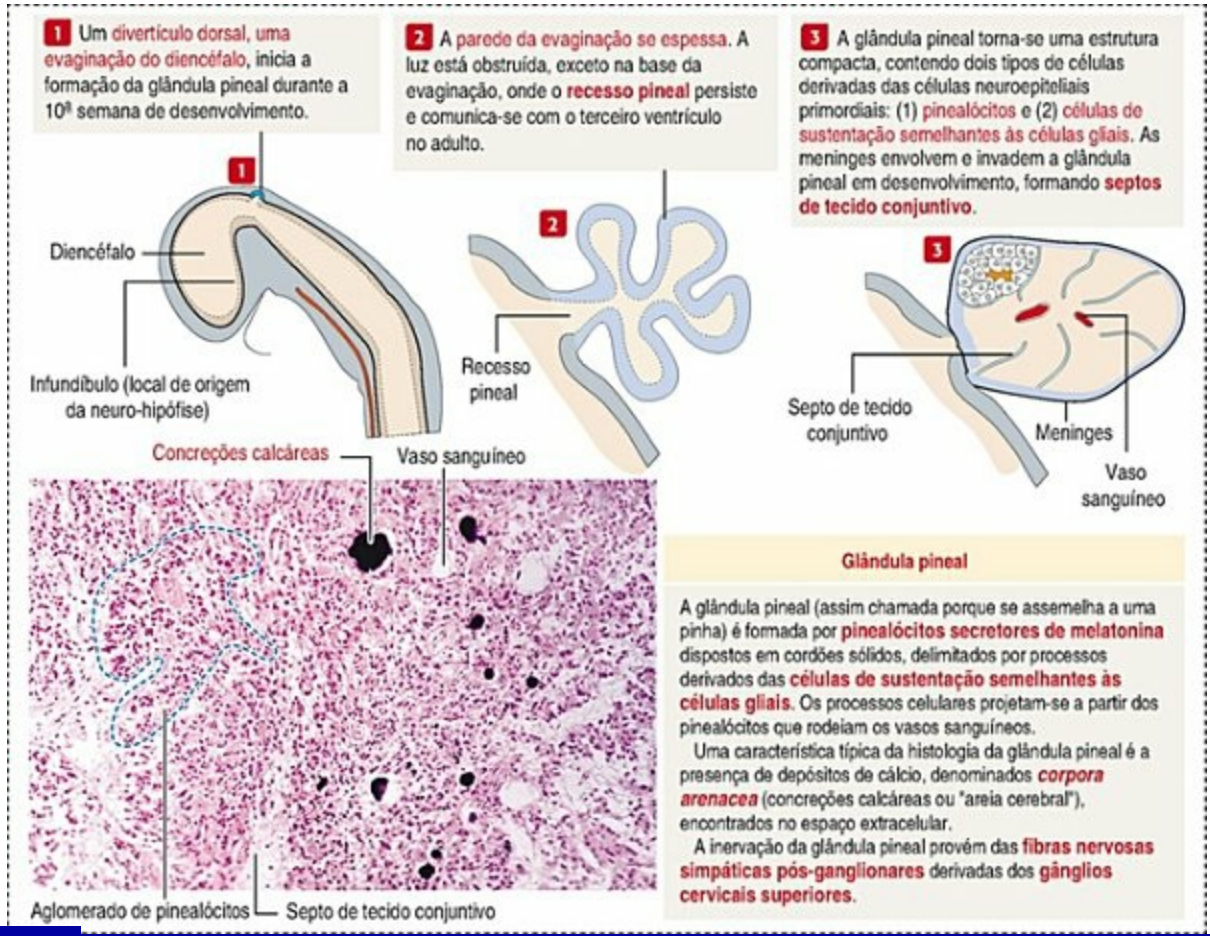


Figura 18-16 Desenvolvimento da glândula pineal

O divertículo formado, decorrente dos dobramentos contínuos, forma uma massa parenquimatosa sólida de **cordões** (**aglomerados cordonais**) de **pinealócitos** e **células de sustentação semelhantes às células gliais**, envolvida por um tecido conjuntivo derivado das meninges e que carreia vasos sanguíneos e nervos para a glândula pineal.

Histologia da glândula pineal

Dois tipos de células formam a glândula pineal (Fig. 18-16): (1) os **pinealócitos** e (2) as **células de sustentação semelhantes às células gliais**.

Os **pinealócitos** são células secretoras organizadas em cordões (aglomerados cordonais) que repousam sobre uma lâmina basal e são envolvidos por tecido conjuntivo, vasos sanguíneos revestidos por células endoteliais fenestradas e nervos. O pinealócito tem dois ou mais prolongamentos celulares que terminam em expansões bulbosas. Um dos prolongamentos termina perto dos capilares. O citoplasma contém **mitocôndrias em abundância** e, **distribuídas aleatoriamente, há muitas áreas de sinapse em fita** (caracterizada por densa lamela rodeada por uma aréola de vesículas) (Fig. 18-17). As **sinapses em fita** podem ser vistas nos **terminais sinápticos** das células sensoriais da **retina** (Fig. 9-18) e da **orelha interna** (Fig. 9-28).

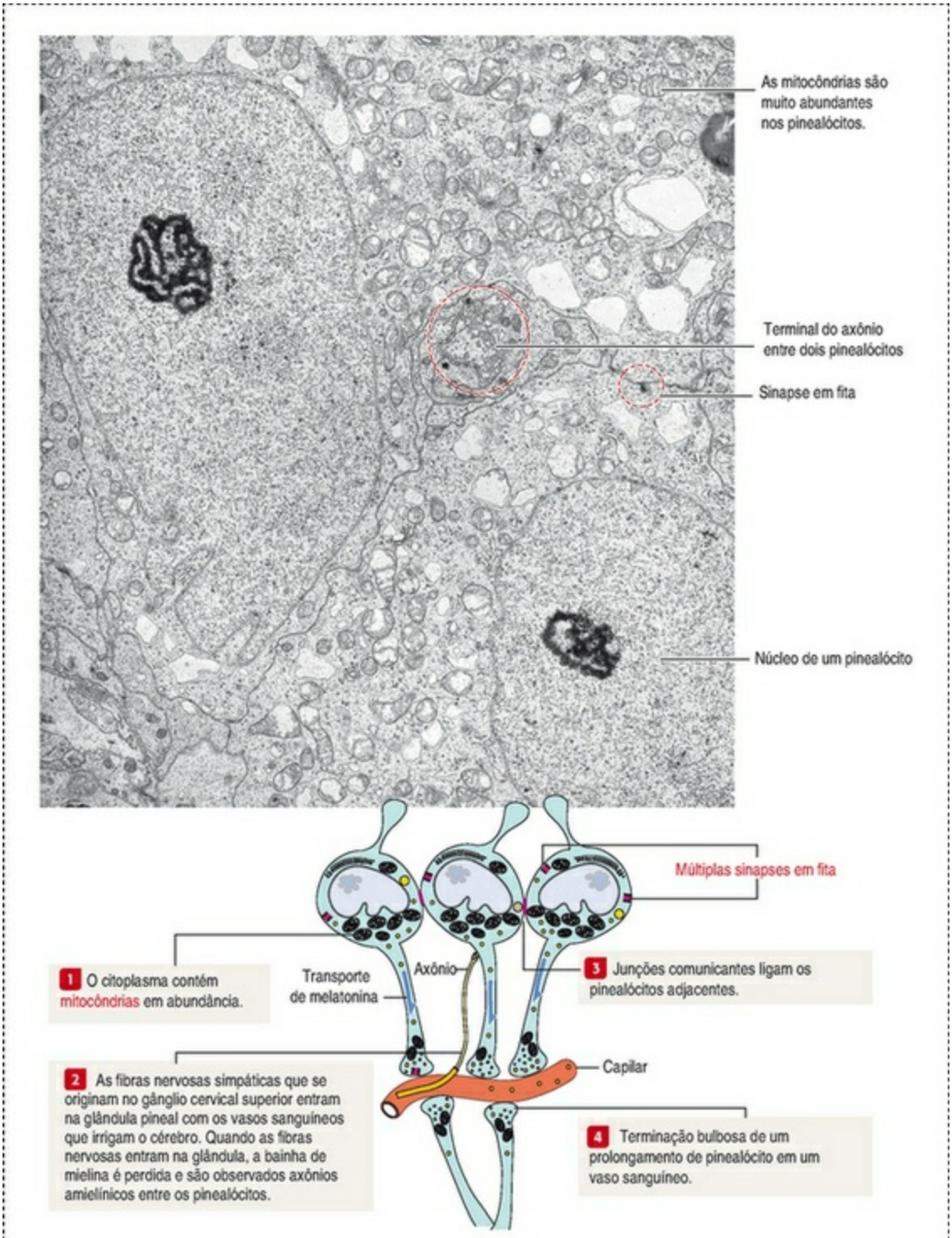


Figura 18-17 Estrutura do pinealócito

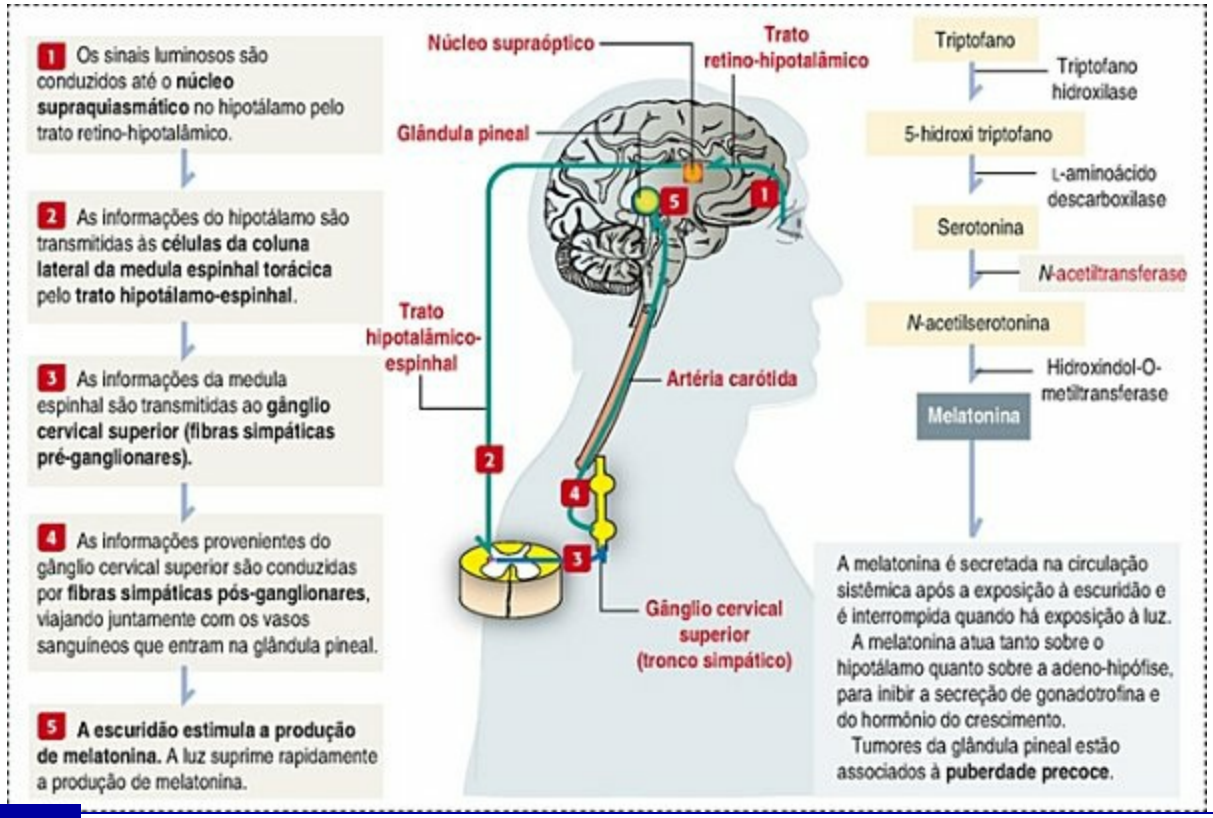


Figura 18-18 Síntese e secreção de melatonina

As **células intersticiais** são encontradas entre os pinealócitos. As células intersticiais semelhantes às células gliais e o tecido conjuntivo formam o estroma, que proporciona sustentação aos pinealócitos funcionais.

Assim como a adeno-hipófise, a **glândula pineal não possui barreira hematoencefálica**.

A função dos pinealócitos é regulada por **receptores β-adrenérgicos**. A atividade metabólica dos pinealócitos é inibida por antagonistas β-adrenérgicos.

Uma característica importante da glândula pineal é a presença de **áreas de calcificação** definidas, chamadas ***corpora arenacea*** (concreções calcáreas ou "areia cerebral"). A calcificação começa cedo na infância e se torna evidente a partir da segunda década da vida. Os pinealócitos secretam uma matriz extracelular na qual se depositam cristais de fosfato de cálcio. A calcificação não tem efeito conhecido sobre a função da glândula pineal. **As calcificações presentes na glândula pineal são um importante marcador radiográfico da linha média do cérebro.**

A glândula pineal secreta melatonina, o "hormônio da escuridão"

A **melatonina** é a principal substância biologicamente ativa secretada pela glândula pineal. A melatonina é sintetizada a partir do **triptofano** pelos pinealócitos e imediatamente secretada (Fig. 18-18). Durante a noite (com a escuridão completa), o conteúdo de melatonina da glândula pineal é mais alto.

A exposição à luz ou a administração de bloqueadores β-adrenérgicos causa uma

rápida diminuição da ***N*-acetiltransferase** e consequente declínio na síntese de melatonina.

A **melatonina** é liberada na circulação geral (1) **para atuar sobre o hipotálamo e a hipófise, e, em muitas espécies, para inibir a secreção de gonadotrofinas e do hormônio do crescimento** e (2) para induzir **sonolência**. Uma hipótese não comprovada é que a melatonina contribui para a sonolência quando as luzes diminuem.

Relógio circadiano, um oscilador endógeno que controla os ritmos biológicos

O relógio biológico circadiano (do latim *circa*, em torno; *dies*, dia) dura 24 horas e regula os padrões de sono e de alimentação, e está ligado ao ciclo de dia-noite ou ao ciclo de sono-vigília. O trato retino-hipotalâmico conduz sinais luminosos ao núcleo supraquiasmático (o "relógio" circadiano) do hipotálamo, como etapa inicial da regulação da síntese e secreção da melatonina.

O **núcleo supraquiasmático** está localizado adjacente ao quiasma óptico e contém uma rede de neurônios que opera como **marca-passo endógeno que regula o ritmo diário**. Esses neurônios são **osciladores circadianos** ligados às **células ganglionares especializadas produtoras de melanopsina** da retina. As células ganglionares funcionam como **detectores de luminosidade** que reajustam os osciladores circadianos. Há algumas evidências de que o núcleo supraquiasmático envia sinais aos marca-passos circadianos do resto do corpo através das proteínas **fator transformador de crescimento** α e **pró-cineticina 2**.

Quando um núcleo supraquiasmático é transplantado para um indivíduo hospedeiro com o núcleo supraquiasmático lesado, ele passa a exibir as propriedades de marca-passo circadiano do doador. Não se conhece o mecanismo pelo qual neurônios do núcleo supraquiasmático são recrutados para organizar um marca-passo que supervisione os ritmos circadianos.

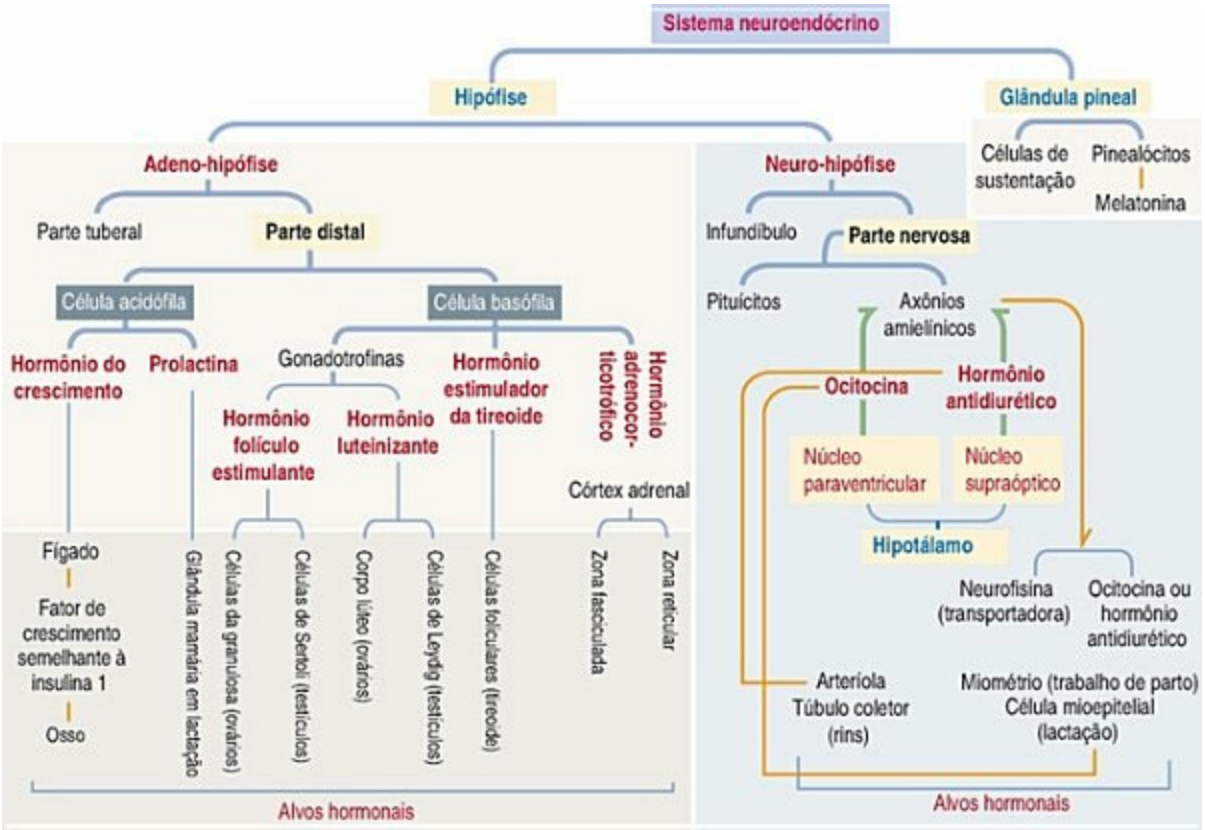
O *jet lag* (distúrbio provocado pelo fuso horário), uma condição experimentada por muitos viajantes, está associada à fadiga, insônia e desorientação, e é causado por uma ruptura do ritmo circadiano. Transtornos bipolares e distúrbios do sono também estão ligados ao funcionamento anormal dos ritmos circadianos.

Significado clínico: puberdade precoce

Um tumor da glândula pineal (**pinealoma**) está associado à **puberdade precoce**. Esta se caracteriza pelo início da secreção de andrógenos e espermatogênese em meninos antes dos 9 ou 10 anos de idade e o início da secreção de estrógenos e atividade ovariana cíclica nas meninas antes dos 8 anos de idade. **A puberdade precoce**

provavelmente é causada pelo efeito do tumor sobre a função do hipotálamo, e não por um efeito direto dos tumores pineais sobre a função sexual.

Os pinealomas causam um distúrbio neurológico conhecido como **síndrome de Parinaud** (paralisia do olhar conjugado vertical para cima e para baixo, ausência de reação — arreflexia — pupilar à luz, incapacidade para convergência ocular e ataxia da marcha com alargamento da base dos pés).



Mapa conceitual | Sistema Neuroendócrino

Conceitos essenciais | Sistema Neuroendócrino

- **Organização geral do sistema neuroendócrino**. O hipotálamo e a hipófise (glândula pituitária) formam um sistema integrado conhecido como **sistema hipotálamo-hipófise**, que consiste em dois componentes: (1) **sistema adeno-hipofisário hipotalâmico** (ligando o hipotálamo à adeno-hipófise); e (2) **sistema neuro-hipofisário hipotalâmico** (ligando o hipotálamo à neuro-hipófise).
- **Aspectos funcionais do sistema neuroendócrino**. O **hipotálamo** contém **aglomerados de neurônios denominados núcleos.** Alguns dos neurônios são **células neuroendócrinas** que exercem efeitos positivos e negativos sobre os dois componentes da hipófise. Esses efeitos são mediados por **hormônios ou fatores de liberação e de inibição.**

 O transporte de moléculas sinalizadoras é mediado pela **circulação porta hipotálamo-hipofisária,** que consiste em um **plexo capilar primário** na porção inferior do hipotálamo, conectado por **veias porta** (vênulas) a um **plexo capilar secundário** no lobo anterior da hipófise. Um **terceiro plexo capilar** irriga a neuro-hipófise.

 O plexo capilar primário é suprido pela artéria hipofisária superior; o terceiro plexo capilar é suprido pela

artéria hipofisária inferior. As duas artérias conectam-se pela artéria trabecular. Não há ligação entre o plexo capilar e o plexo capilar secundário. As veias hipofisárias drenam o segundo e o terceiro plexos capilares, para os seios durais.

• A **hipófise** consiste em duas porções embriologicamente distintas: (1) a **adeno-hipófise ou componente glandular**, derivada da **bolsa de Rathke**, uma evaginação do teto da futura cavidade oral, e (2) a **neuro-hipófise ou componente neural**, uma evaginação infundibular do assoalho do diencéfalo.

A **adeno-hipófise** é formada por três subdivisões: (1) a **parte distal** (*pars distalis* ou lobo anterior), (2) a **parte tuberal** (*pars tuberalis*), que circunda a haste ou pedículo infundibular neural; e (3) a **parte intermédia** (*pars intermedia* ou lobo intermediário rudimentar). A **neuro-hipófise** é constituída por duas subdivisões: (1) a **parte nervosa** (*pars nervosa*);e (2) a **eminência mediana**.

O lobo anterior contém três componentes: (1) **cordões de células epiteliais**; (2) um **estroma de tecido conjuntivo**; e (3) **capilares fenestrados (sinusoides)** do plexo capilar secundário.

Existem três populações celulares distintas: (1) **células acidófilas** (que coram com corantes ácidos); (2) **células basófilas** (que coram com corantes básicos); e (3) **células cromófobas** (não possuem coloração citoplasmática). As células acidófilas secretam hormônios peptídicos (hormônio do crescimento e prolactina); as células basófilas secretam hormônios glicoproteicos (gonadotrofinas FSH e LH, THS e ACTH). As células cromófobas são células que eliminaram o seu conteúdo hormonal citoplasmático.

• **Hormônio do crescimento** (também chamado **somatotrofina**). É secretado em padrão pulsátil, com um pico de secreção durante as primeiras 2 horas de sono. O hormônio do crescimento exerce suas ações através do **fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1)** produzido nos hepatócitos após a estimulação pelo hormônio do crescimento. A liberação de hormônio do crescimento é **estimulada pelo hormônio liberador de hormônio do crescimento**, produzido no hipotálamo, e por níveis sanguíneos elevados de IGF-1. A **inibição** da liberação do hormônio do crescimento é mediada pela **somatostatina** (também produzida no hipotálamo e nas ilhotas de Langerhans no pâncreas) e pelos **níveis elevados de glicose no sangue**.

O **gigantismo** durante a infância e a puberdade é causado por excessiva secreção de hormônio do crescimento (geralmente produzida por tumor benigno da hipófise chamado **adenoma**). A **acromegalia** (alargamento de mãos, pés, mandíbula e partes moles) é vista em adultos quando a produção de hormônio do crescimento é alta.

• A principal função da **prolactina** é estimular o início e a manutenção da lactação pós-parto. A lactação envolve: (1) **mamogênese,** crescimento e desenvolvimento das glândulas mamárias; (2) **lactogênese**, início da lactação; e (3) **galactopoese**, a manutenção da produção de leite. Uma função secundária é facilitar a ação esteroidogênica do LH nas células de Leydig aumentando a expressão de receptores para hormônio luteinizante (LH). **A secreção pulsátil da prolactina é regulada primariamente por um mecanismo inibitório, e não pela estimulação.** O principal inibidor é a **dopamina. O hormônio de liberação de prolactina** e o **hormônio de liberação de tireotrofina**, ambos originados no hipotálamo, estimulam a liberação de prolactina.

A **secreção excessiva de prolactina (hiperprolactinemia)** por um tumor benigno da hipófise, em ambos os sexos, causa **deficiência de gonadotrofinas**. Nas **mulheres**, a hiperprolactinemia está associada a **infertilidade, ciclos anovulatórios e oligomenorreia ou amenorreia (sangramento uterino disfuncional)**. Diminuição da fertilidade e da libido é vista nos homens. A **galactorreia** (secreção de leite não puerperal) causada por hiperprolactinemia é comum em ambos os sexos.

- **Gonadotrofinas: FSH e LH**. A liberação de gonadotrofinas é estimulada pelo **hormônio de liberação de gonadotrofinas** (**GnRH**; também chamado de **hormônio liberador do hormônio luteinizante** ou **LHRH**). O GnRH é secretado em pulsos a intervalos de 60 a 90 minutos. Uma mesma célula cromófila basófila pode produzir tanto FSH como LH.

 No **sexo feminino**, **o FSH estimula a foliculogênese** (desenvolvimento dos folículos ovarianos). No **sexo masculino**, o **FSH tem como alvo as células de Sertoli no testículo** para converter testosterona em estrogênio (por aromatização) e produzir a **proteína de ligação a andrógenos (ABP)**.

 No **sexo feminino, o LH estimula a esteroidogênese** nos folículos ovarianos e no corpo lúteo. No **sexo masculino, o LH controla a produção de testosterona pelas células de Leydig.**

 A liberação de FSH e GnRH é inibida pela **inibina** (heterodímero αβ) produzida pelas células-alvo (células foliculares ovarianas e células de Sertoli) e pelo **estradiol**. A liberação de FSH é potencializada pela **ativina** (homodímero ββ).

 Uma queda na secreção de GnRH (causada por anorexia nervosa, por um tumor da hipófise ou por uma afecção conhecida como **hipogonadismo hipogonadotrófico** no sexo masculino) pode eliminar a secreção de FSH e LH. A castração gonadal (ovariectomia ou orquidectomia) causa aumento significativo da síntese de FSH e LH, e a vacuolização de células secretoras de gonadotrofinas (células de castração).

- O **hormônio estimulador da tireoide (TSH; ou tireotrofina)** regula a função da tireoide. O **hormônio liberador de tireotrofina** estimula a liberação de TSH (e de prolactina). Os hormônios da tireoide, **tri-iodotironina** (T3) e **tiroxina** (T4), inibem a liberação de TSH.

 O **hipotireoidismo,** caracterizado por redução do metabolismo celular e da temperatura corporal, é causado pela **deficiência da secreção de TSH** e pela doença autoimune, caracterizada como **doença de Hashimoto.** O **hipertireoidismo** geralmente é determinado por autoanticorpo direcionado contra o receptor de TSH nas células foliculares da tireoide **(doença de Graves)**.

- O **hormônio adrenocorticotrófico (ACTH; ou corticotrofina)** estimula o crescimento e a síntese de esteroides na zona fasciculada e na zona reticular do córtex da suprarrenal.

 O ACTH deriva de uma grande molécula precursora denominada **pró-opiomelanocortina (POMC)**, processada na adeno-hipófise.

 O **hormônio de liberação de corticotrofina (CRH)**, derivado dos neurônios neuroendócrinos do núcleo paraventricular (produtor do hormônio antidiurético [ADH]), estimula a liberação de ACTH. Esse efeito estimulador do CRH é potencializado pelo ADH e pela angiotensina II. Altos níveis de cortisol impedem a liberação de CRH ou ACTH.

 A **doença de Cushing**, causada por um adenoma produtor de ACTH na hipófise, resulta na superprodução de cortisol pelas células da zona fasciculada do córtex da suprarrenal, obesidade, osteoporose e diminuição de massa muscular.

- **Neuro-hipófise**. Três componentes histológicos são encontrados na neuro-hipófise: (1) os **pituícitos**, células semelhantes a astrócitos que contêm proteínas da classe dos filamentos intermediários denominada **proteína ácida fibrilar glial**, que fornecem sustentação aos axônios; (2) **axônios amielínicos** derivados das células neuroendócrinas dos **núcleos supraóptico** e **paraventricular** do hipotálamo, que formam o **trato hipotalâmico-hipofisário**; e (3) **capilares fenestrados**.

Os axônios exibem segmentos intermitentes abaulados chamados **corpos de Herring**, contendo **grânulos secretores** neuroendócrinos. Cada grânulo secretor é formado por dois componentes: a proteína **neurofisina** transportadora e o hormônio **ADH** (também chamado de **arginina vasopressina**) ou **ocitocina**.

A **ocitocina** participa da **contração do músculo liso uterino durante o trabalho de parto** e das **células mioepiteliais nos alvéolos mamários lactantes para facilitar a ejeção de leite**. O ADH regula a excreção de água nos rins e, em concentração mais alta, também é potente vasoconstritor.

O **diabete insípido neurogênico** ocorre quando a secreção de ADH é reduzida. Ele pode ser causado por traumatismo craniano grave, por tumor invasivo que rompa o trato hipotalâmico-hipofisário ou pela destruição autoimune dos neurônios produtores de ADH. A poliúria é um sinal clínico comum. O **diabete insípido nefrogênico** ocorre em certas doenças renais crônicas não responsivas ao ADH.

- **Glândula pineal**. A glândula pineal é um órgão endócrino contendo células com função neurossecretora e sem conexão nervosa direta com o cérebro. A glândula pineal é inervada por **fibras nervosas simpáticas pós-ganglionares** derivadas dos **gânglios cervicais superiores (SCG)**. As **fibras pré-ganglionares dos SCG** derivam da **coluna lateral da medula espinhal.**

A glândula pineal desenvolve-se a partir de evaginação sacular do teto do diencéfalo, posteriormente à linha média do terceiro ventrículo. Ela contém células chamadas **pinealócitos**, dispostas em cordões (aglomerados cordonais), e células de sustentação semelhantes às **células gliais**. O pinealócito exibe extensões citoplasmáticas com **terminações bulbosas**. Esses prolongamentos celulares terminam perto de um capilar. Os pinealócitos contêm **grande quantidade de mitocôndrias** e **múltiplas sinapses em fita** características. Lembre-se de que as sinapses em fita também são vistas nas células dos fotorreceptores da retina e nas células ciliadas da orelha interna. Um ponto de referência importante da glândula pineal são os depósitos calcificados chamados *corpora arenacea* (concreções calcáreas ou "areia cerebral").

O principal produto de secreção da glândula pineal é a **melatonina**, sintetizada a partir do triptofano pelos pinealócitos e imediatamente secretada. A concentração de melatonina na glândula pineal é alta durante a noite.

O relógio circadiano de 24 horas é um oscilador endógeno controlador dos ritmos biológicos, incluindo os padrões de sono e de alimentação. O **trato retino-hipotalâmico** conduz sinais luminosos da retina (em particular das **células ganglionares produtoras de melanopsina que funcionam como detectores de luminosidade**) ao **núcleo supraquiasmático do hipotálamo** (considerado como o **"relógio" circadiano**). Essa é a primeira etapa reguladora da síntese e secreção da melatonina.

O *jet lag* (distúrbio provocado pelo fuso horário), uma condição experimentada por muitos viajantes, está associada à fadiga, insônia e desorientação, e é causada por uma rutura do ritmo circadiano. Transtornos bipolares e distúrbios do sono também estão ligados ao funcionamento anormal dos ritmos circadianos.

Um tumor da glândula pineal (denominado **pinealoma**) está associado à **puberdade precoce** e a um distúrbio neurológico conhecido como **síndrome de Parinaud** (paralisia do olhar conjugado vertical para cima e para baixo, ausência de reação — arreflexia — pupilar à luz, incapacidade para convergência ocular e ataxia da marcha com alargamento da base dos pés).

19.

SISTEMA ENDÓCRINO

GLÂNDULA TIREOIDE

Desenvolvimento da glândula tireoide

A glândula tireoide (do grego *thyreos,* escudo; *eidos,* forma) desenvolve-se como uma invaginação do **endoderma**, na região ventral da faringe primitiva, a partir da raiz da língua. Uma estrutura transitória, o **ducto tireoglosso**, liga a glândula em desenvolvimento ao seu ponto de origem, o **forame cego**, na parte posterior da língua.

O ducto tireoglosso desaparece completamente, deixando a tireoide se desenvolver como uma glândula sem ducto. Os remanescentes do tecido do ducto tireoglosso que persistem podem dar origem a **cistos**.

A glândula tireoide responde ao **hormônio estimulante da tireoide** (**TSH**) em torno da 22ª semana de vida fetal. A ausência congênita da glândula tireoide causa lesões neurológicas irreversíveis à criança (**cretinismo**).

A glândula tireoide consiste em dois lobos conectados por uma estreita faixa de tecido tireoidiano chamada **istmo**.

A glândula tireoide está localizada abaixo da laringe, e os lobos repousam sobre os lados da traqueia. A laringe fornece um ponto de referência conveniente para a localização da tireoide. A glândula tireoide é envolvida por uma dupla cápsula de tecido conjuntivo. Dois pares de glândulas paratireoides estão localizados na superfície posterior da glândula tireoide, entre as duas cápsulas ou fora delas.

Organização histológica da glândula tireoide

Cada lobo da glândula tireoide é constituído de numerosos **folículos**. Os **folículos da tireoide** são as unidades estruturais e funcionais da glândula. Cada folículo é formado por uma única camada de células epiteliais cúbicas, que formam o **epitélio folicular** (Figs. 19-1 e 19-2), o qual delimita uma lúmen central que contém uma substância caracterizada como **coloide**, rica em **tireoglobulina**, uma glicoproteína iodada, a qual exibe uma reação positiva ao PAS (ácido periódico reativo de Schiff).

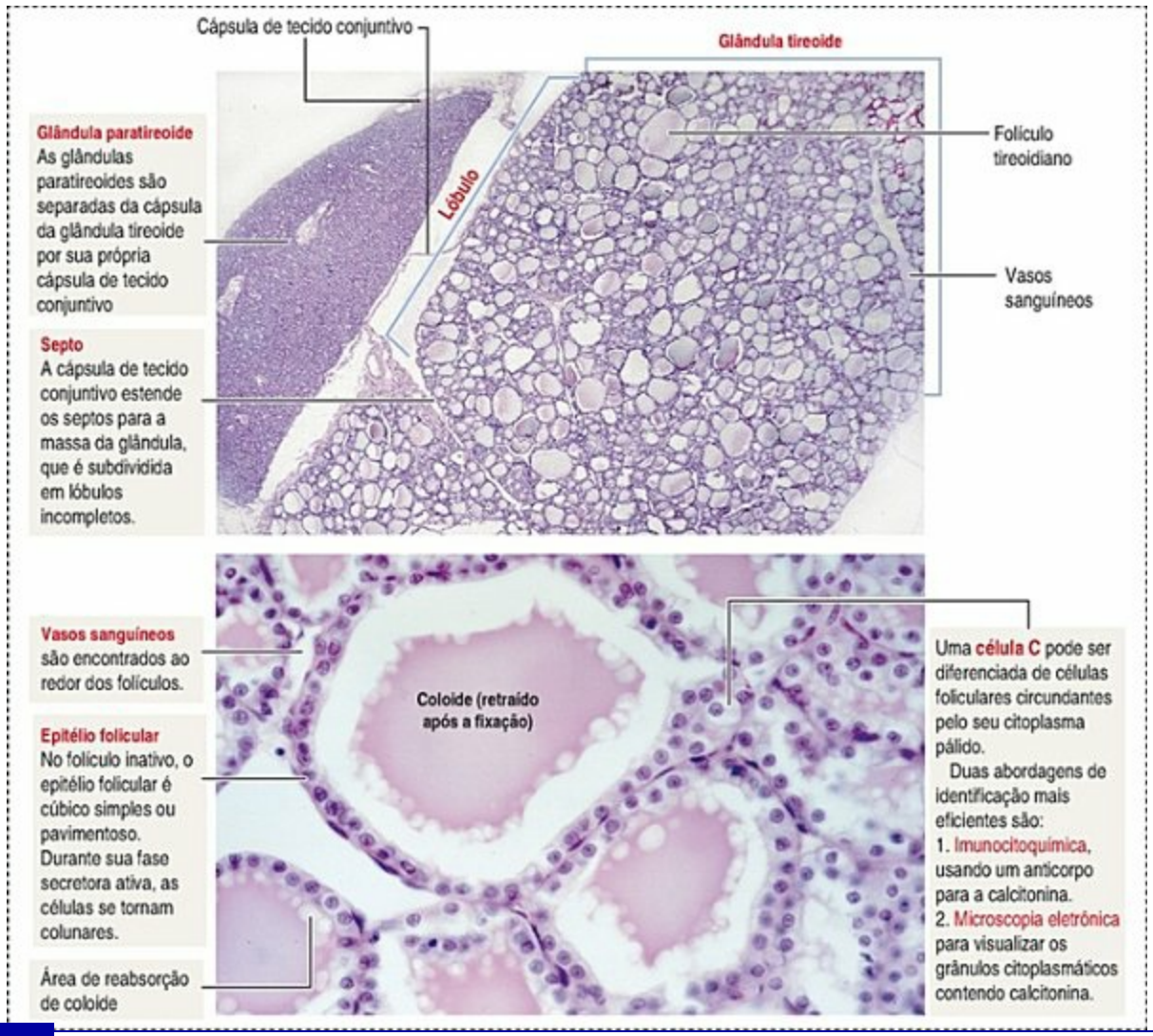


Figura 19-1 Histologia da glândula tireoide

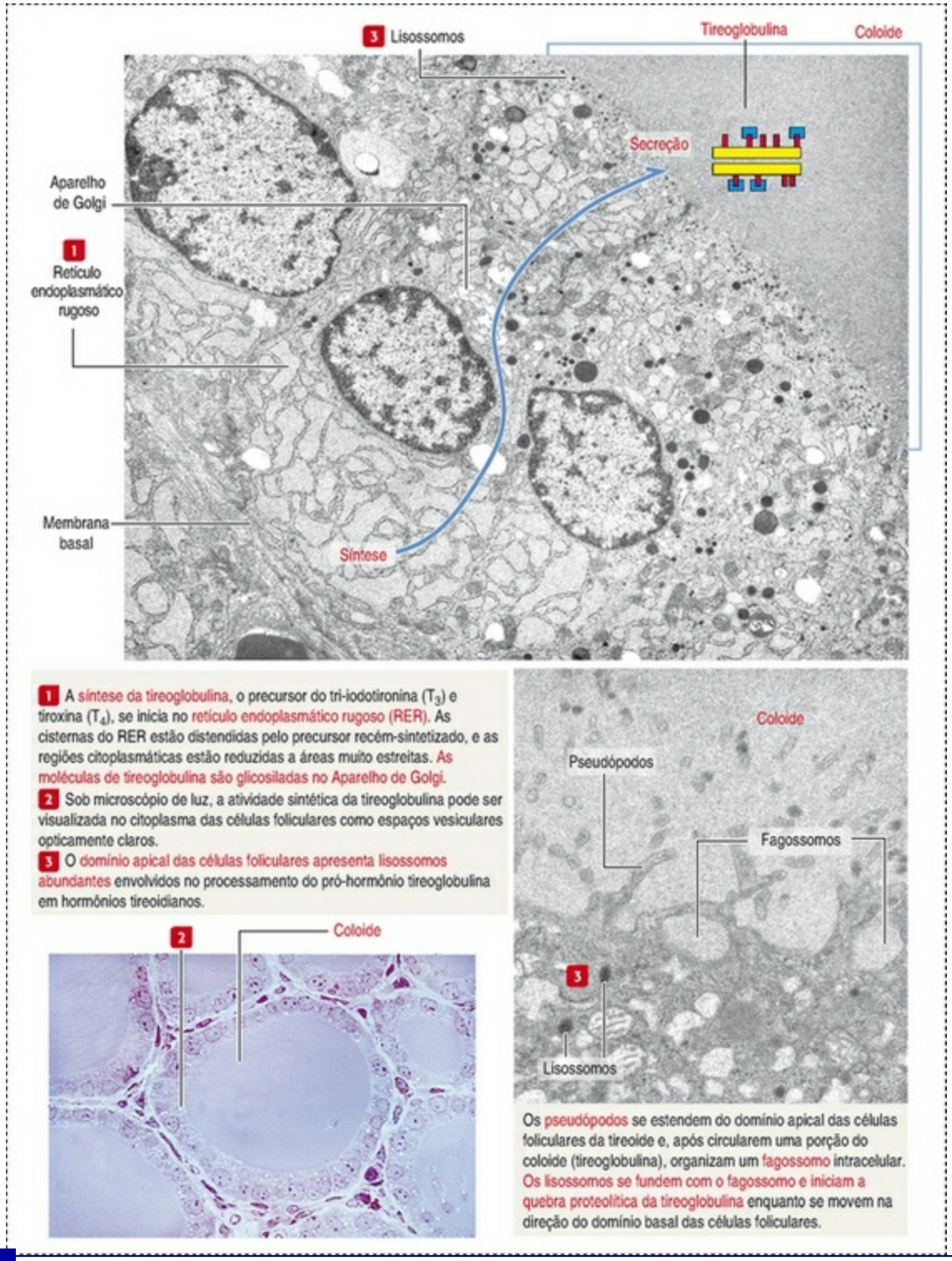


Figura 19-2 Estrutura das células foliculares da tireoide

O epitélio folicular também contém cerca de 10% de **células parafoliculares** dispersas, também chamadas de **células C**. As células C, derivadas da **crista neural**, contêm pequenos **grânulos** citoplasmáticos cujo conteúdo é representado pelo hormônio **calcitonina** armazenado (daí a designação células C).

Quando a glândula tireoide está **hipoativa**, como na **deficiência de iodeto na dieta**, os folículos ficam aumentados porque armazenam mais coloide. Como não se produz tri-iodotironina (T_3) nem tiroxina (T_4) de modo a exercer um *feedback* negativo sobre a adeno-hipófise, a síntese e a secreção de TSH aumentam. O TSH estimula o

crescimento e a vascularização da glândula tireoide. Consequentemente, a glândula aumenta.

Quando a tireoide está **ativa**, o epitélio folicular apresenta-se cilíndrico, e **gotículas de coloide** podem ser vistas dentro das células, bem como grandes pseudópodos apicais e microvilos (Fig. 19-2).

O epitélio da tireoide encontra-se apoiado sobre uma lâmina basal e é envolvido por fibras reticulares. Uma rede de fibras nervosas vasomotoras e simpáticas, além de capilares fenestrados, pode ser observada no tecido conjuntivo entre os folículos tireoidianos.

Função da glândula tireoide

Em contraste com outros órgãos endócrinos, os quais têm limitada capacidade de armazenamento, a produção de hormônios da tireoide depende do armazenamento folicular de tireoglobulina (pró-hormônio) no coloide.

Um aspecto característico do epitélio folicular da tireoide é sua capacidade de concentrar o iodeto do sangue e sintetizar os hormônios **tiroxina** e **tri-iodotironina**.

A síntese e a secreção dos hormônios da tireoide envolvem duas fases (Fig. 19-3): (1) uma **fase exócrina** e (2) uma **fase endócrina**.

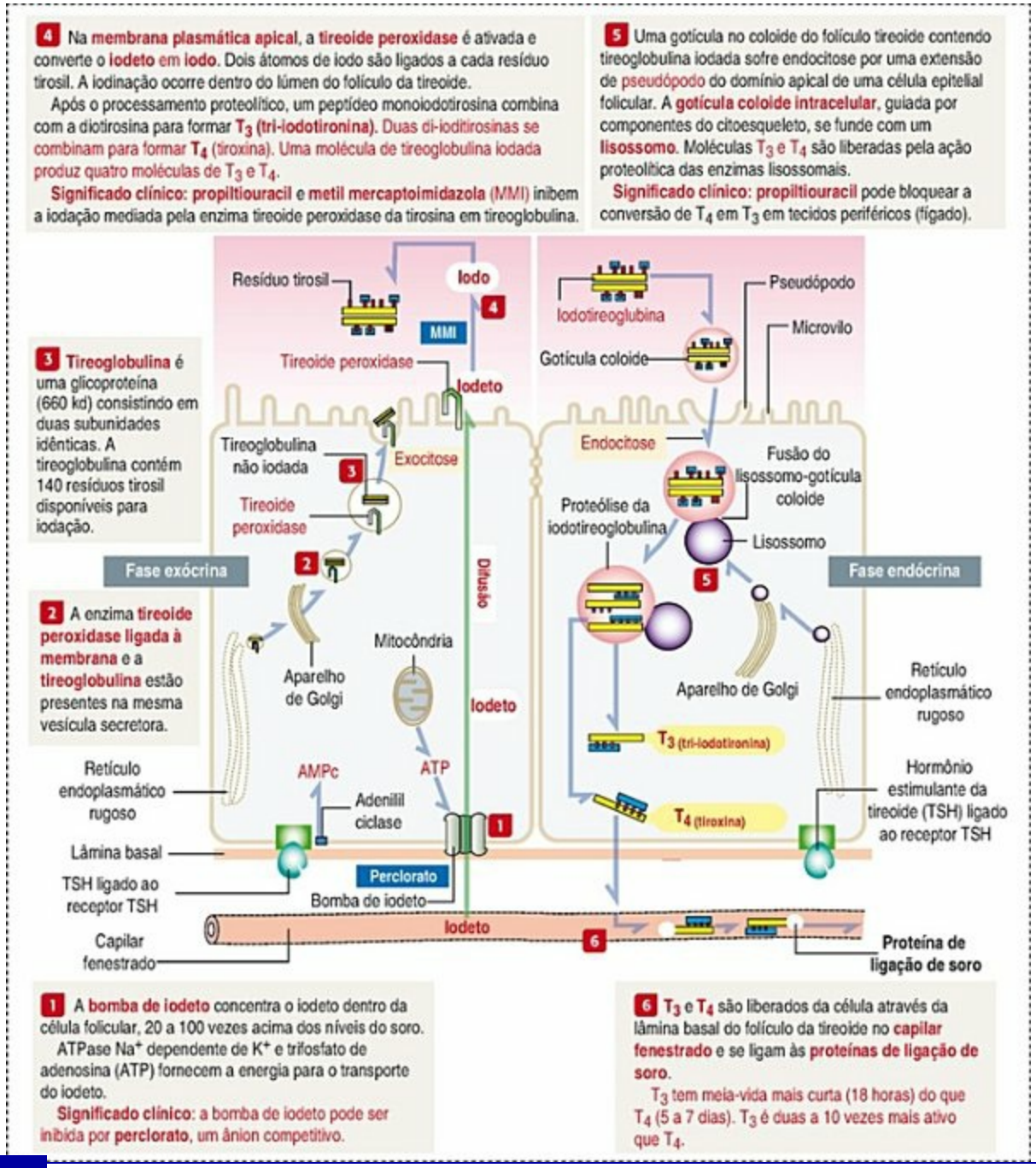


Figura 19-3 Síntese e secreção dos hormônios tiroidianos T3 e T4

Ambas as fases são reguladas pelo TSH, por um mecanismo que inclui a sua ligação a seus receptores e a produção de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), conforme discutido no Capítulo 3, Sinalização Celular.

A **fase exócrina** (Fig. 19-3) consiste (1) na captação de **iodeto** inorgânico do sangue, (2) na síntese de **tireoglobulina** e (3) na incorporação de **iodo** aos resíduos tirosila da tireoglobulina pela **tireoide peroxidase**.

A captação de iodeto exige uma bomba de iodeto impulsionada pelo trifosfato de adenosina (ATP), a qual se encontra presente na membrana plasmática da superfície basal das células foliculares. Esse sistema de transporte ativo é denominado **sequestro do iodeto**. O iodeto intracelular rapidamente se difunde contra seus gradientes de concentração e elétrico, de modo a terminar no meio extracelular, mais precisamente no

coloide. Ânions, tais como o **perclorato** (ClO_4^-), são usados clinicamente como **inibidor competitivo da bomba de iodeto** para bloquear a captação de iodeto pelas células foliculares da tireoide.

O retículo endoplasmático granular e o Aparelho de Golgi são locais envolvidos na síntese e na glicosilação da **tireoglobulina**, uma glicoproteína com 660 kd composta por duas subunidades idênticas. A tireoglobulina é acondicionada em vesículas de secreção e liberada por exocitose no lúmen do coloide. A tireoglobulina contém cerca de 140 resíduos de tirosina disponíveis para iodação.

A **tireoide peroxidase**, a enzima responsável pela iodação da tireoglobulina, é uma glicoproteína contendo um radical heme, que se encontra ancorada na membrana da mesma vesícula de secreção que contém a tireoglobulina. Após a exocitose, a tireoide peroxidase é exposta na superfície celular das células foliculares da tireoide.

A tireoide peroxidase é ativada durante a exocitose. **A tireoide peroxidase ativada oxida o iodeto em iodo dentro do coloide**; o iodo é, em seguida, transferido para os resíduos tirosila aceptores da tireoglobulina. A atividade da tireoide peroxidase e o processo de iodação podem ser inibidos pelo **propiltiouracil** e pelo **metilmercaptoimidazol** (**MMI**). Essas drogas antitireoidianas são usadas para inibir a produção de hormônios da tireoide por glândulas hiperativas.

A **fase endócrina** se inicia com a endocitose estimulada por TSH da tireoglobulina iodinada nas células foliculares (Fig. 19-3):

1. **Gotículas de coloide** são envolvidas pelos **pseudópodos** apicais e internalizadas para se tornar vesículas contendo coloides.
2. Componentes do citoesqueleto guiam as gotículas de coloide para lisossomas, os quais se fundem com as gotículas de coloide.
3. **As enzimas lisossômicas degradam a tireoglobulina iodada para liberar o T_3 (ou tri-iodotironina, a forma ativa do hormônio), o T_4** (ou **tiroxina**) e outros produtos intermediários. Iodotirosinas, aminoácidos e açúcares são reciclados dentro da célula.
4. Em seguida, os hormônios da tireoide são liberados do epitélio folicular da tireoide através da lâmina basal — por um mecanismo a ser determinado — e ganham acesso às **proteínas transportadoras do soro** dentro dos capilares fenestrados.

O **T_3 tem uma meia-vida mais curta** (18 horas), é **mais potente** e **menos abundante que o T_4**. A meia-vida do T_4 é de 5 a 7 dias e representa cerca de 90% dos hormônios tireoidianos secretados.

Os hormônios da tireoide aumentam a taxa metabólica basal. O local de ação primário de T_3 e, em menor grau, de T_4, é o **núcleo da célula**. O T_3 liga-se ao receptor

do hormônio da tireoide ligado a uma região específica do DNA, denominada **elemento responsivo ao hormônio da tireoide** (**TER**), para induzir a específica transcrição genética. Nos cardiomiócitos (células musculares estriadas cardíacas, de trabalho, do coração), o hormônio da tireoide regula a expressão de genes que codificam a proteína fosfolambana no retículo sarcoplasmático, receptores β-adrenérgicos, Ca^{2+}-ATPase e outros. Na ausência de T_3, receptores nucleares livres se ligam ao TRE e reprimem os genes que são positivamente regulados pelo hormônio da tireoide.

Significado clínico: hipertireoidismo (doença de Graves) e hipotireoidismo

A **doença de Graves** é uma **doença autoimune** na qual a glândula tireoide é hiperfuncional (Fig. 19-4). **Autoanticorpos** (chamados de **imunoglobulinas estimulantes da tireoide** ou **TSIs**), **produzidos por plasmócitos derivados de linfócitos sensibilizados contra receptores de TSH** presentes na superfície basal das células foliculares da tireoide, ligam-se ao receptor e simulam o efeito do TSH, estimulando a produção de AMPc.

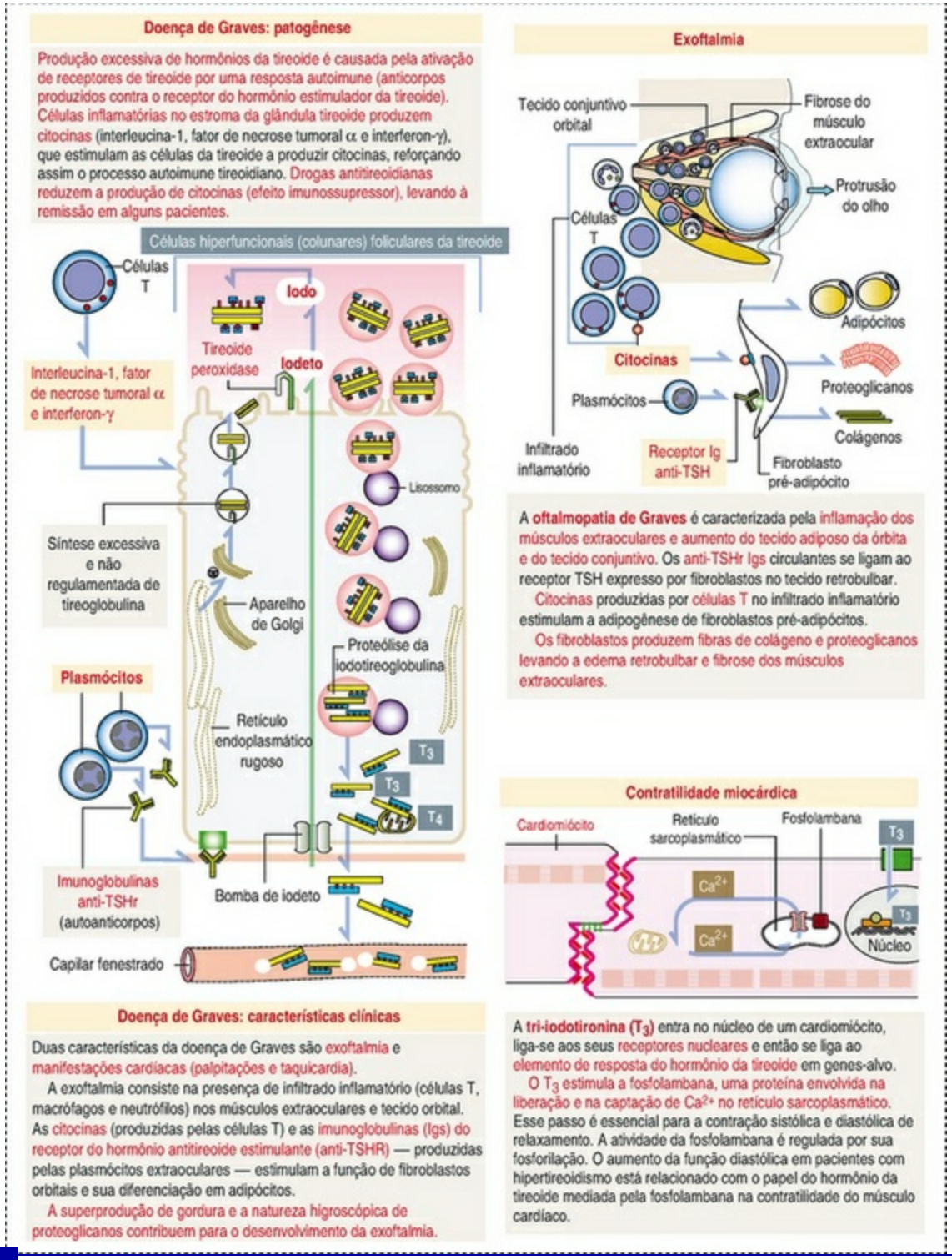


Figura 19-4 Doença de Graves: síntese desregulada e secreção de hormônios da tireoide T3 e T4

Como resultado, as células foliculares da tireoide se tornam cilíndricas e secretam grande quantidade de hormônios da tireoide na circulação sanguínea de maneira não regulada. Aumento de volume da glândula tireoide (**bócio**), abaulamento dos olhos (**exoftalmia**; Fig. 19-4), **taquicardia, pele quente** e **leves tremores nos dedos** são típicos aspectos clínicos.

No **adulto**, o hipotireoidismo é geralmente causado por uma doença da tireoide, e são observadas diminuição da **taxa metabólica basal**, **hipotermia** e **intolerância ao frio**. Diminuição da sudorese e vasoconstrição cutânea tornam a pele seca e fria. Os

indivíduos tendem a sentir frio em uma sala quente. No adulto, o hipotireoidismo manifesta-se por pele áspera, de aparência edemaciada, em razão do acúmulo de proteoglicanos e retenção de líquido na derme da pele e na musculatura (**mixedema**). O débito cardíaco é reduzido, e o pulso fica mais lento. Exceto pelos distúrbios do desenvolvimento, a maioria dos sintomas é revertida quando o distúrbio da tireoide é corrigido.

No **feto**, a falta de hormônio da tireoide causa **cretinismo**. Essa doença é observada nas áreas geográficas deficientes em iodo. Os sintomas de hipotireoidismo em recém-nascidos podem incluir síndrome da angústia respiratória, desnutrição, hérnia umbilical e retardo do crescimento ósseo. Hipotireoidismo não tratado em crianças resulta em **retardo mental**.

A **doença de Hashimoto** é uma **doença autoimune** associada ao **hipotireoidismo**. É causada por autoanticorpos contra a tireoide peroxidase e contra a tireoglobulina. Os anticorpos contra a **tireoide peroxidase** são conhecidos como **anticorpos antimicrossomais**. Destruição progressiva dos folículos da tireoide leva à diminuição da função da glândula tireoide.

Regulação do cálcio

O Ca^{2+} é encontrado dentro e fora das células, é um componente importante do esqueleto, necessário para a **contração muscular**, necessário para a **coagulação do sangue** e para a transmissão de impulsos nervosos e atividades enzimáticas. O Ca^{2+} é um mediador essencial na sinalização celular (p. ex., através da **calmodulina**, **uma proteína de ligação ao cálcio**).

A manutenção da homeostase do Ca^{2+} é regulada (1) pelo **paratormônio** (**hormônio das paratireoides**), (2) pela **calcitonina** e (3) pela **vitamina D** (calcitriol ou 1,25-di-hidroxicolecalciferol).

O paratormônio atua sobre o tecido ósseo e os rins, elevando os níveis de Ca^{2+} no soro. A calcitonina, secretada pelas células C associadas aos folículos tireoidianos, reduz os níveis de Ca^{2+}. A **vitamina D** é produzida nos rins e aumenta a absorção intestinal de **Ca^{2+}** por estimulação da síntese de **proteína de ligação ao Ca^{2+}** pelas células epiteliais intestinais (enterócitos). Esses dois aspectos serão discutidos posteriormente neste capítulo.

GLÂNDULA PARATIREOIDE

Desenvolvimento das glândulas paratireoides

As quatro glândulas paratireoides derivam do terceiro e quarto pares de bolsas

branquiais ou faríngeas. O terceiro par de bolsas branquiais se diferencia nas glândulas paratireoides inferiores e no timo. O quarto par de bolsas branquiais se desenvolve nas glândulas paratireoides superiores e nos corpos ultimobranquiais.

As glândulas paratireoides são encontradas na superfície posterior da glândula tireoide, entre sua cápsula e o tecido conjuntivo cervical que as circunda. Além das quatro paratireoides, podem ser encontradas glândulas acessórias no mediastino ou no pescoço.

A remoção acidental das quatro glândulas paratireoides normais durante cirurgia de tireoide (tireoidectomia) causa **tetania**, caracterizada por espasmos dos músculos torácicos e laríngeos, levando à asfixia e morte.

Organização histológica das glândulas paratireoides

O parênquima das glândulas paratireoides consiste em duas populações de células irrigadas por capilares fenestrados (Fig. 19-5): (1) as mais numerosas **células-chefe** ou **principais** e (2) as **células oxífilas** ou **acidófilas**. As células se dispõem em cordões ou aglomerados semelhantes a cachos de uvas.

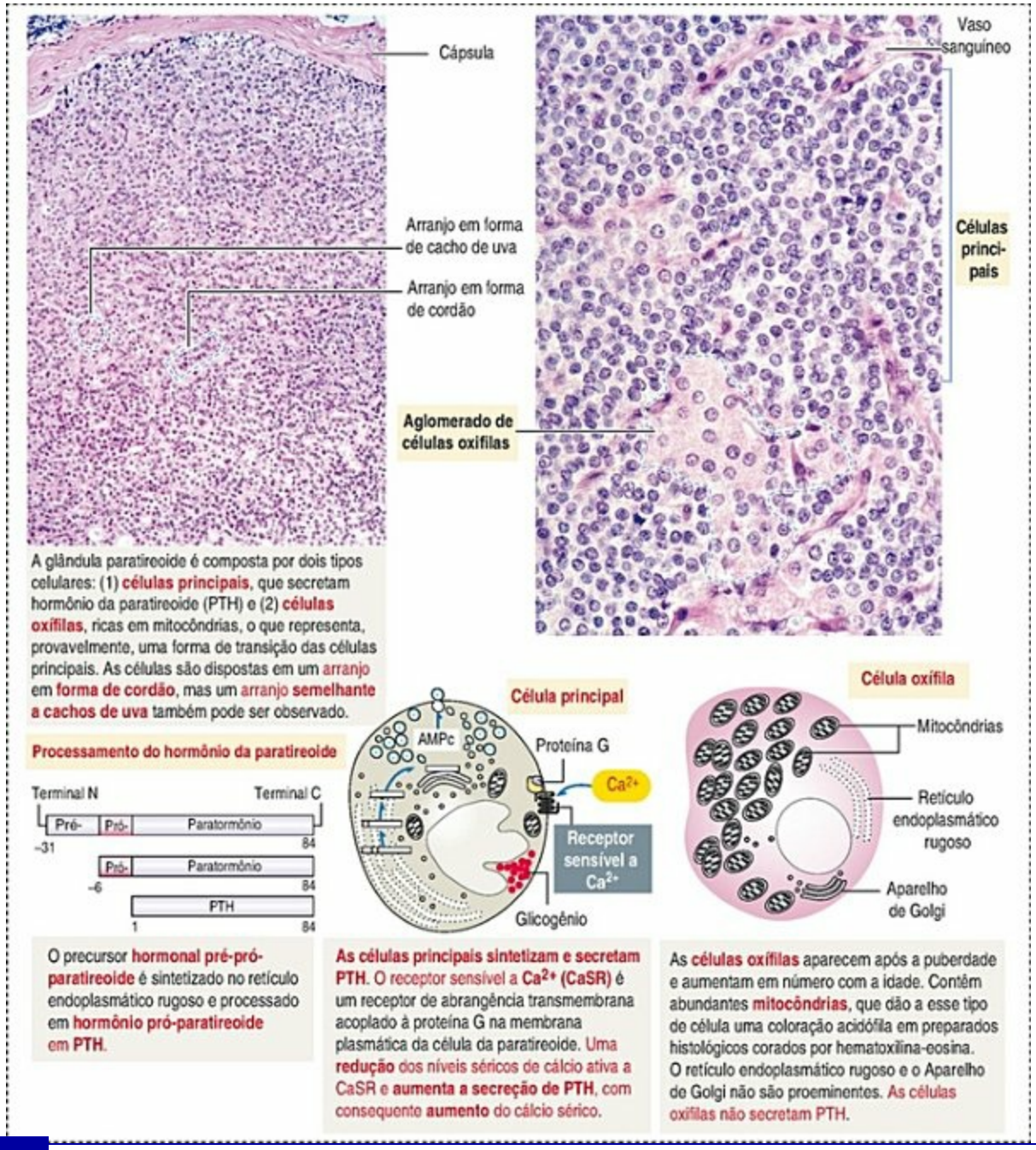


Figura 19-5 Estrutura e função da glândula paratireoide

As **células principais**, ou **células-chefe**, contêm grânulos citoplasmáticos com o **paratormônio** (ou **hormônio da paratireoide, PTH**), um peptídeo com 84 aminoácidos derivado de um grande precursor de 115 aminoácidos (**hormônio pré-proparatireoideo**). Esse precursor dá origem ao **proparatormônio** (90 aminoácidos), o qual é processado por uma enzima proteolítica no Aparelho de Golgi em **paratormônio**. O paratormônio é armazenado em **grânulos de secreção**. Também são observadas **inclusões de glicogênio** nas células principais.

O **receptor sensível ao Ca^{2+}** (**CaSR**) encontra-se associado à proteína G na membrana plasmática das células principais. A ligação de Ca^{2+} do sangue à região extracelular do CaSR desencadeia a liberação de sinais intracelulares supressores da secreção de paratormônio, com consequente diminuição da concentração de Ca^{2+} no

sangue. Quando a concentração de Ca^{2+} no sangue diminui, a secreção de paratormônio é estimulada, resultando em aumento do Ca^{2+} no sangue. Na maioria das células, o Ca^{2+} entra através de um canal associado à membrana. As células principais da paratireoide são bastante incomuns porque o Ca^{2+} é um ligante para CaSR, resultando na ativação de proteína G.

As **células oxífilas** ou **acidófilas** contêm abundantes mitocôndrias, que dão a essas células sua coloração típica. Esse tipo celular pode representar células principais em transição.

Função do paratormônio

O paratormônio regula o equilíbrio de Ca^{2+} e PO_4^{3-} no sangue agindo em dois locais principais:

1. O **tecido ósseo**, onde estimula a **reabsorção óssea por osteoclastos** e a liberação de Ca^{2+} no sangue. Os níveis sanguíneos de Ca^{2+} são, em média, de **9,5 mg/dL**.
2. Os **túbulos uriníferos**, onde estimula a **reabsorção de Ca^{2+}** e ativa a **produção de vitamina D ativa**. O paratormônio é secretado no sangue e tem meia-vida de cerca de 5 minutos.

Um **aumento** dos níveis sanguíneos de Ca^{2+} (**hipercalcemia**) **suprime a liberação do paratormônio** pelas células principais. Uma **diminuição** dos níveis de Ca^{2+} (**hipocalcemia**) **estimula a liberação de paratormônio** pelas células principais.

Quando os níveis de Ca^{2+} estão baixos, o paratormônio restabelece a homeostase pela atuação sobre os **osteoblastos**, os quais induzem os osteoblastos a reabsorver a matriz óssea.

O paratormônio se liga ao receptor da superfície da célula do osteoblasto para regular a síntese de três proteínas essenciais para a diferenciação e função dos osteoclastos (Fig. 19-6; veja também a discussão de osteoclastos no Cap. 4, Tecido Conjuntivo):

1. O **fator de estimulação de colônia de macrófagos** (**M-CSF**) induz a diferenciação de monócitos em osteoclastos imaturos ao ativar a expressão do **receptor para a ativação do fator nuclear capa B** (RANK).
2. O **RANKL**, uma proteína da membrana plasmática que interage como ligante para o receptor do RANK, apresenta-se na superfície do precursor dos osteoclastos. A interação RANK-RANKL induz a diferenciação do precursor de osteoclasto em um osteoclasto em repouso. O RANKL é membro da superfamília do fator de necrose tumoral de ligantes e receptores.

3. A **osteoprotegerina**, uma proteína chamariz, bloqueia a ligação de RANKL ao receptor RANK para impedir que a diferenciação final dos osteoclastos se complete. Por esse mecanismo, a osteoprotegerina regula a população de osteoclastos funcionais.

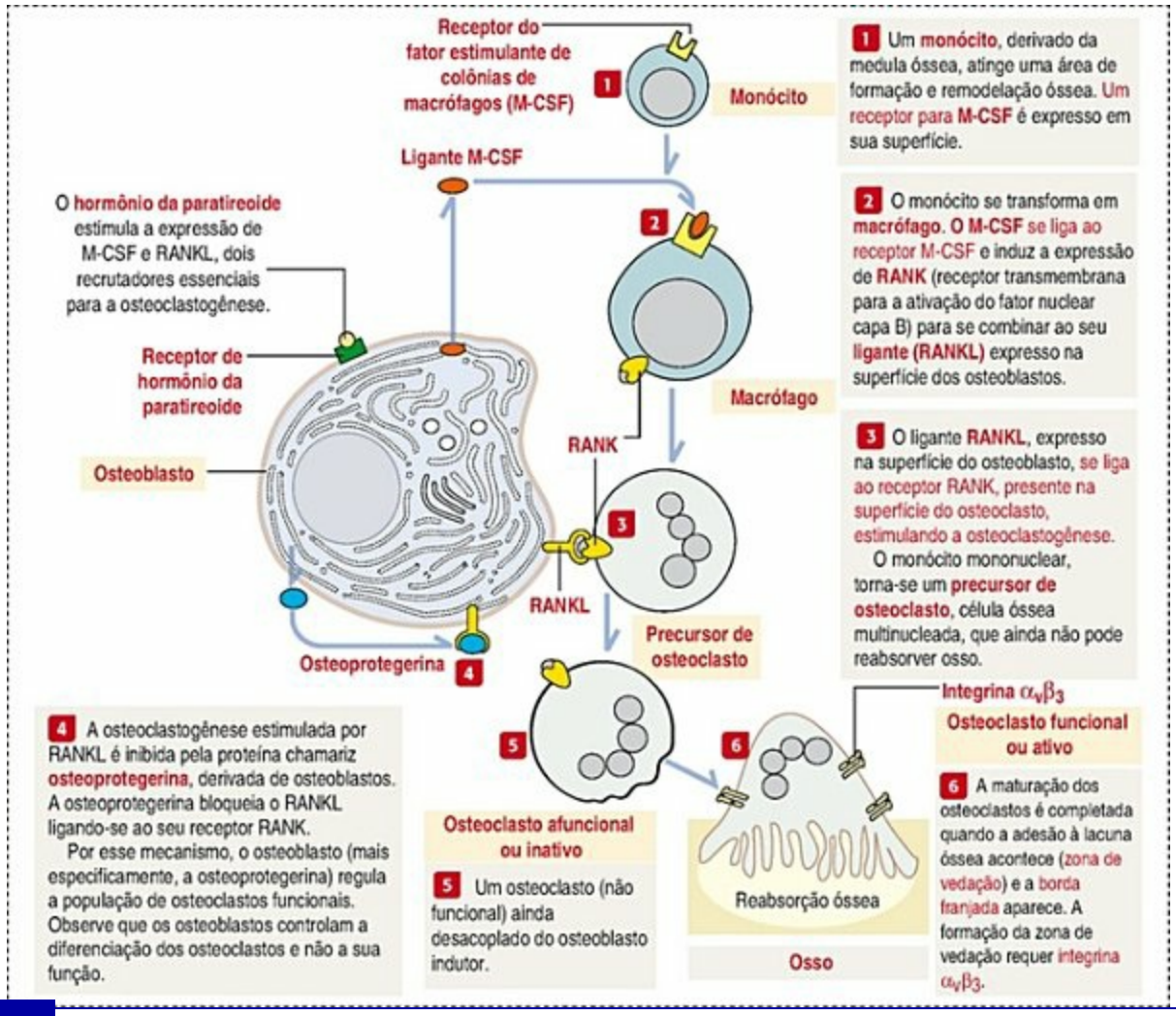


Figura 19-6 O hormônio da paratireoide regula a osteoclastogênese

O RANKL não somente regula a osteoclastogênese, mas também é expresso em células dendríticas, linfócitos T e B, que são componentes do sistema imunológico. Essa é uma consideração importante no tratamento anti-RANKL de algumas formas de osteoporose, conforme discutido em Tecido Ósseo no Capítulo 4, Tecido Conjuntivo.

Significado clínico: hiperparatireoidismo, hipoparatireoidismo e mutações CaSR

O hiperparatireoidismo é causado por um tumor benigno funcional da glândula (**adenoma**). Aumento anormal na secreção do hormônio da paratireoide causa:

1. **Hipercalcemia** e **fosfatúria** (aumento da excreção urinária de ânions PO_4^{3-}).

2. **Hipercalciúria** (aumento da excreção urinária de Ca^{2+}) levando à formação de **cálculos renais** nos cálices dos rins. Quando os cálculos descem para o ureter, há dor intensa, causada pela contração espasmódica do músculo liso, **hematúria** (sangue na urina) e infecções no trato renal (**pielonefrite**).
3. **Hipercalcemia, o resultado da desmineralização óssea**. Extensa reabsorção óssea resulta no desenvolvimento de **cistos**.
4. **Remoção acidental das glândulas paratireoides durante uma cirurgia da glândula tireoide.** Em 24 a 48 horas após a remoção das paratireoides, ocorrem hipocalcemia, aumento da excitabilidade do tecido nervoso, incluindo parestesias (sensação de formigamento) e crises de **tetania** ou **epilepsia**. A administração de paratormônio corrige essas alterações.

Mutações que inativem um alelo do **CaSR** impedem as células principais da paratireoide de perceber os aumentos de Ca^{2+} no sangue, o que resulta em aumento da secreção de paratormônio. Essa condição, chamada **hipercalcemia familiar benigna**, pode ser grave quando existem dois alelos CaSR inativados. Essa condição, detectada em recém-nascidos, exige paratireoidectomia imediata.

O **hipoparatireoidismo idiopático** resulta em falta de resposta dos tecidos ao paratormônio. Uma **mutação** que ative um alelo **do CaSR** faz com que a paratireoide interprete o nível sanguíneo de Ca^{2+} como elevado quando ele não está. Essa afecção determina redução dos níveis de Ca^{2+} e de paratormônio no sangue.

O CaSR também pode ser alvo da autoimunidade e, com isso, autoanticorpos podem ativar (causando hipoparatireoidismo) ou inativar o CaSR (causando uma síndrome semelhante à hipercalcemia familiar benigna). Os **calciomiméticos**, que ativam o CaSR, reduzem as elevações patológicas do paratormônio. Os bloqueadores de CaSR, chamados calciolíticos, podem ser úteis para o tratamento da osteoporose.

CÉLULAS C (FOLÍCULO TIROIDIANO)

As células C derivam das células da crista neural e se encontram associadas aos folículos da tireoide. As células C (1) representam cerca de 0,1% da massa do tecido da tireoide, (2) podem estar presentes dentro (ou fora) dos folículos da tireoide, mas não entram em contato com o coloide e (3) produzem **calcitonina**, codificada por um gene localizado no braço curto do cromossoma 11 (Fig. 19-7).

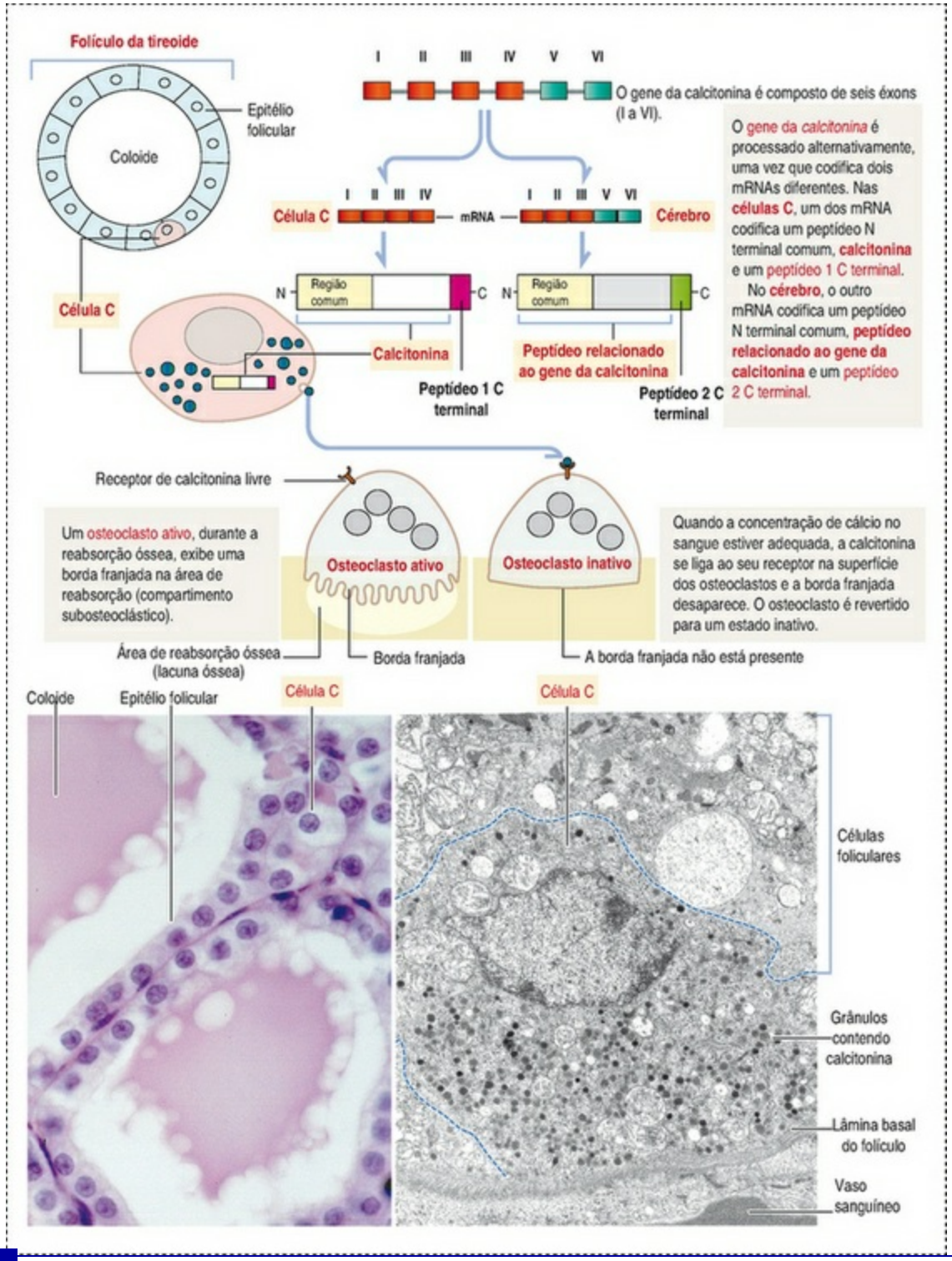


Figura 19-7 Síntese e mecanismo de ação da calcitonina

A calcitonina é um peptídeo de 32 aminoácidos derivada de um precursor com 136 aminoácidos. É armazenada em grânulos de secreção.

O gene da calcitonina também é expresso em outros tecidos (hipotálamo e hipófise), dando origem a um **peptídeo relacionado ao gene da calcitonina** (**CGRP**), formado por 37 aminoácidos. O CGRP tem propriedades neurotransmissoras e vasodilatadoras.

A principal função da calcitonina é **antagonizar os efeitos do paratormônio**. **A calcitonina suprime a mobilização de cálcio ósseo pelos osteoclastos** desencadeada por aumento do AMPc. A secreção de calcitonina é estimulada por **aumento** dos níveis sanguíneos de cálcio (hipercalcemia).

Significado clínico: síndrome da neoplasia endócrina múltipla

Tumores das células C (carcinoma medular da glândula tireoide) resultam em produção excessiva de calcitonina. No entanto, os níveis de cálcio no sangue são normais, sem aparente lesão óssea.

A presença de tumor produtor de calcitonina na glândula tireoide pode estar associada ao feocromocitoma, um tumor da medula da suprarrenal (**síndrome da neoplasia endócrina múltipla** [**MEN**]).

VITAMINA D

A vitamina D_2 é formada na **pele** mediante a conversão de 7-de-hidrocolesterol em **colecalciferol** após a exposição à luz ultravioleta (Fig. 19-8). O colecalciferol é, em seguida, absorvido na circulação sanguínea e transportado ao **fígado**, onde é convertido em **25-hidroxicolecalciferol** pelo acréscimo de um grupo hidroxila à cadeia lateral.

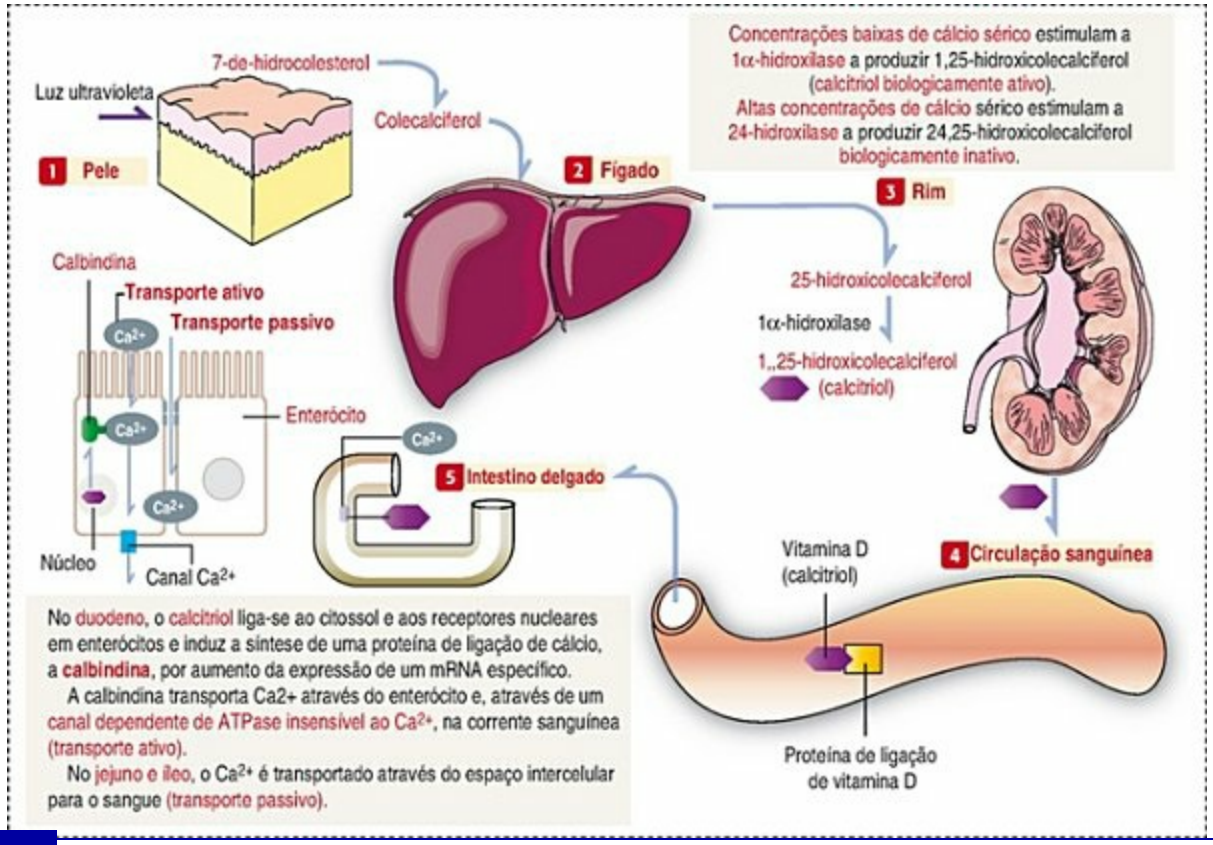


Figura 19-8 Metabolismo da vitamina D e absorção de cálcio

No **néfron**, podem ocorrer dois eventos:

1. **Baixos níveis de cálcio** podem estimular a atividade enzimática da **1α-hidroxilase** mitocondrial a acrescentar mais um grupo hidroxila ao 25-hidroxicolecalciferol para formar o **1,25-di-hidroxicolecalciferol (calcitriol)**, a forma ativa da vitamina D.

2. **Níveis altos de cálcio** podem estimular a atividade enzimática da **24-hidroxilase** para converter o 25-hidroxicolecalciferol em 24,25-hidroxicolecalciferol biologicamente inativo. Além disso, o paratormônio e a hipofosfatemia estimulam a atividade de 1α-hidroxilase.

O calcitriol (forma ativa) e o 24,25-hidroxicolecalciferol (forma inativa) circulam no sangue ligados a uma **proteína de ligação à vitamina D**.

A principal função da vitamina D é estimular a absorção de cálcio pela mucosa intestinal. O cálcio é absorvido (1) por **absorção transcelular** (**mecanismo ativo**) no duodeno, um processo ativo que envolve a importação de cálcio pelos enterócitos através de **canais não dependentes de voltagem**, seu transporte através da célula — auxiliado pela proteína transportadora **calbindina** — e sua liberação da célula por um mecanismo mediado por uma Ca^{2+}-ATPase; e (2) por **absorção paracelular** (**mecanismo passivo**) no jejuno e íleo, através de junções oclusivas para os espaços intercelulares, e daí para o sangue. Uma pequena fração (cerca de 10%) da absorção do cálcio ocorre no intestino grosso por mecanismos ativos e passivos.

A vitamina D, como todos os esteroides, é transportada ao núcleo da célula intestinal para induzir a síntese de uma proteína de ligação ao cálcio, a calbindina.

Significado clínico: raquitismo e osteomalacia

Nas crianças, a deficiência de vitamina D causa **raquitismo**. Nos adultos, a doença clínica correspondente é a **osteomalacia**. A calcificação do osteoide ou pré-osso (matriz óssea recém-sintetizada e não calcificada) é deficiente em ambas as doenças.

No **raquitismo**, a remodelação óssea é defeituosa. As extremidades dos ossos tornam-se abauladas (forma-se o chamado "rosário raquítico" nas junções costocondrais) e a calcificação insuficiente dos ossos longos causa curvaturas (p. ex., pernas arqueadas).

Na **osteomalacia**, dor, fraturas ósseas parciais e fraqueza muscular são típicas no adulto.

A insuficiência renal crônica ou um distúrbio congênito — resultando na ausência de 1α-hidroxilase — também pode causar raquitismo ou osteomalacia.

A hipercalcemia frequentemente é encontrada nos pacientes com metástase causando destruição óssea ou nos pacientes com tumores secretores de um **peptídeo relacionado ao paratormônio**.

GLÂNDULA SUPRARRENAL

Desenvolvimento da glândula suprarrenal

Durante a quinta semana de desenvolvimento fetal, células em proliferação derivadas do mesotélio infiltram o mesênquima retroperitoneal na extremidade cranial do mesonefro e dão origem ao **córtex primitivo** ou **fetal temporário da suprarrenal**. Uma segunda proliferação de células derivadas do mesotélio circunda o córtex primitivo e forma o córtex secundário ou permanente da futura glândula do adulto.

Na sétima semana de desenvolvimento, a massa celular do mesotélio é invadida em sua região medial por **cromafinoblastos derivados da crista neural**, os quais se diferenciam em duas classes de **células cromafins** da **medula da suprarrenal**. **A medula da suprarrenal é homóloga a um gânglio simpático difuso sem prolongamentos** (**axônios**) **pós-ganglionares.**

As células mesenquimais que circundam o córtex fetal secundário, permanente ou definitivo se diferenciam em fibroblastos e formam a cápsula da suprarrenal. Nesse estágio, desenvolvem-se vasos e nervos da suprarrenal.

Ao final da vida fetal, as suprarrenais são relativamente maiores do que são no adulto. Ao nascimento, as zonas glomerulosa e fasciculada se desenvolvem sob o controle do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) secretado pela hipófise fetal. **O córtex fetal primário regride e desaparece no primeiro ano de vida, sendo substituído pelo córtex fetal secundário ou definitivo.**

Áreas de tecido cortical ou medular ectópico da suprarrenal podem ser encontradas no retroperitônio, inferiormente aos rins, ao longo da aorta e na pelve. Agregados de células cromafins ectópicas, chamados **paragânglios**, podem ser o local de crescimento de tumores (**feocromocitoma**).

Funções do córtex da suprarrenal fetal

Durante o estágio inicial da gestação, o córtex da suprarrenal sintetiza **de-hidroepiandrosterona**, um precursor da síntese de estrógenos pela placenta. Ausência de atividade da 3beta;-hidroxiesteroide desidrogenase impede a síntese de progesterona, glicocorticoides e androstenediona. A interação entre o córtex suprarrenal fetal e a placenta é conhecida como **unidade fetoplacentária** (Cap. 23, Fertilização, Placentação e Lactação).

Os glicocorticoides, de origem materna ou sintetizados pelo feto a partir da progesterona placentária, são essenciais para os três principais eventos de desenvolvimento: (1) **a produção de surfactante pelas células alveolares do tipo II após o oitavo mês de vida fetal;** (2) **o desenvolvimento do eixo hipotálamo-hipofisário funcional**; e (3) **a indução da involução tímica**.

Organização histológica do córtex da suprarrenal

As glândulas suprarrenais estão associadas aos polos superiores dos rins. Cada glândula consiste em um córtex externo amarelado (80% a 90% da glândula) e uma medula avermelhada interna (10% a 20%). O **córtex** da suprarrenal tem origem **mesodérmica** e produz **hormônios esteroides**. A **medula** da suprarrenal tem origem **neuroectodérmica** e produz **catecolaminas**.

O **córtex da suprarrenal** consiste em três zonas concêntricas (Figs. 19-9 e 19-10). (1) A **camada externa é a zona glomerulosa**. (2) A **camada média é a zona fasciculada**. (3) A **camada interna é a zona reticulada**.

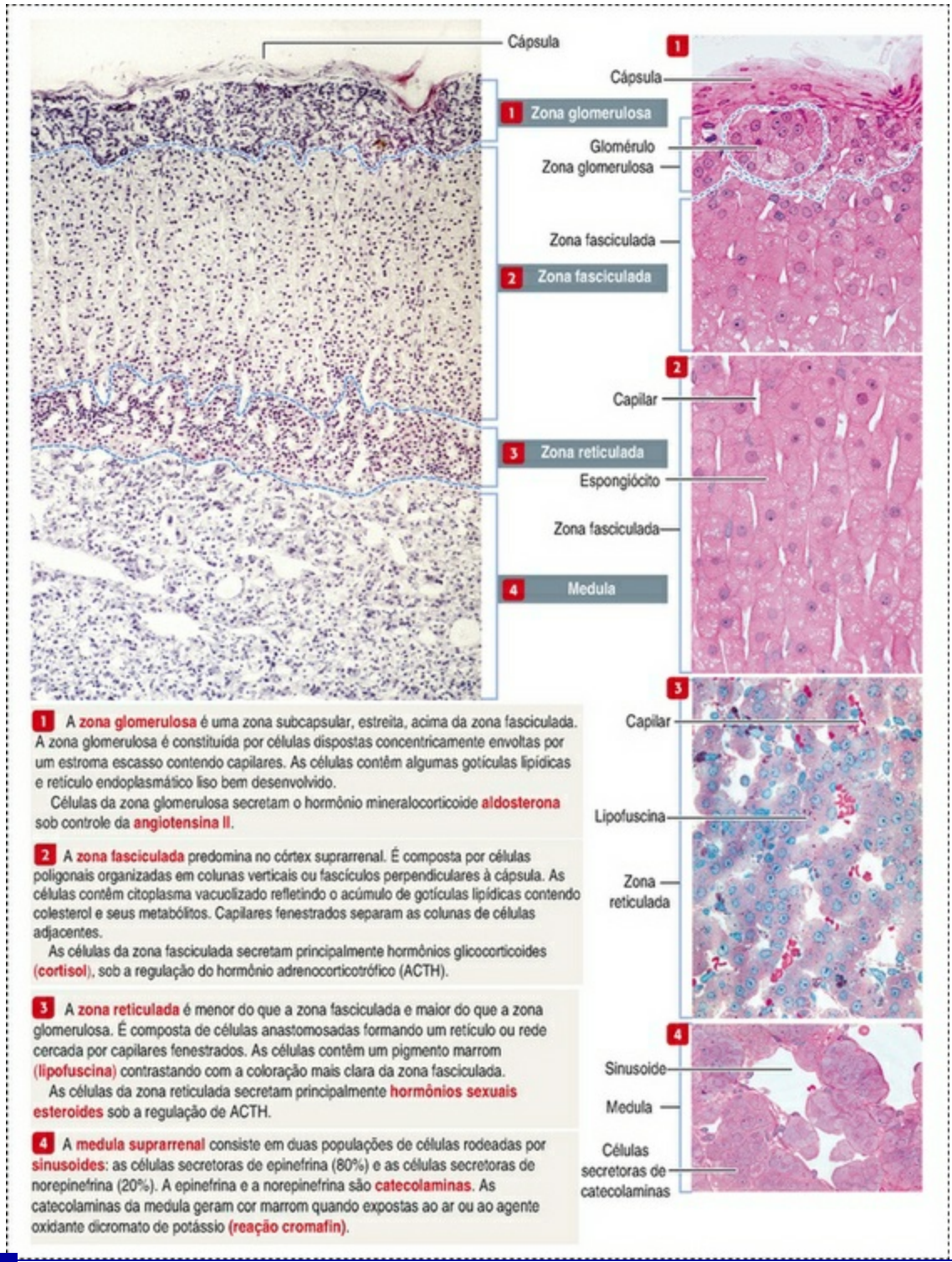


Figura 19-9 Organização histológica da glândula da suprarrenal

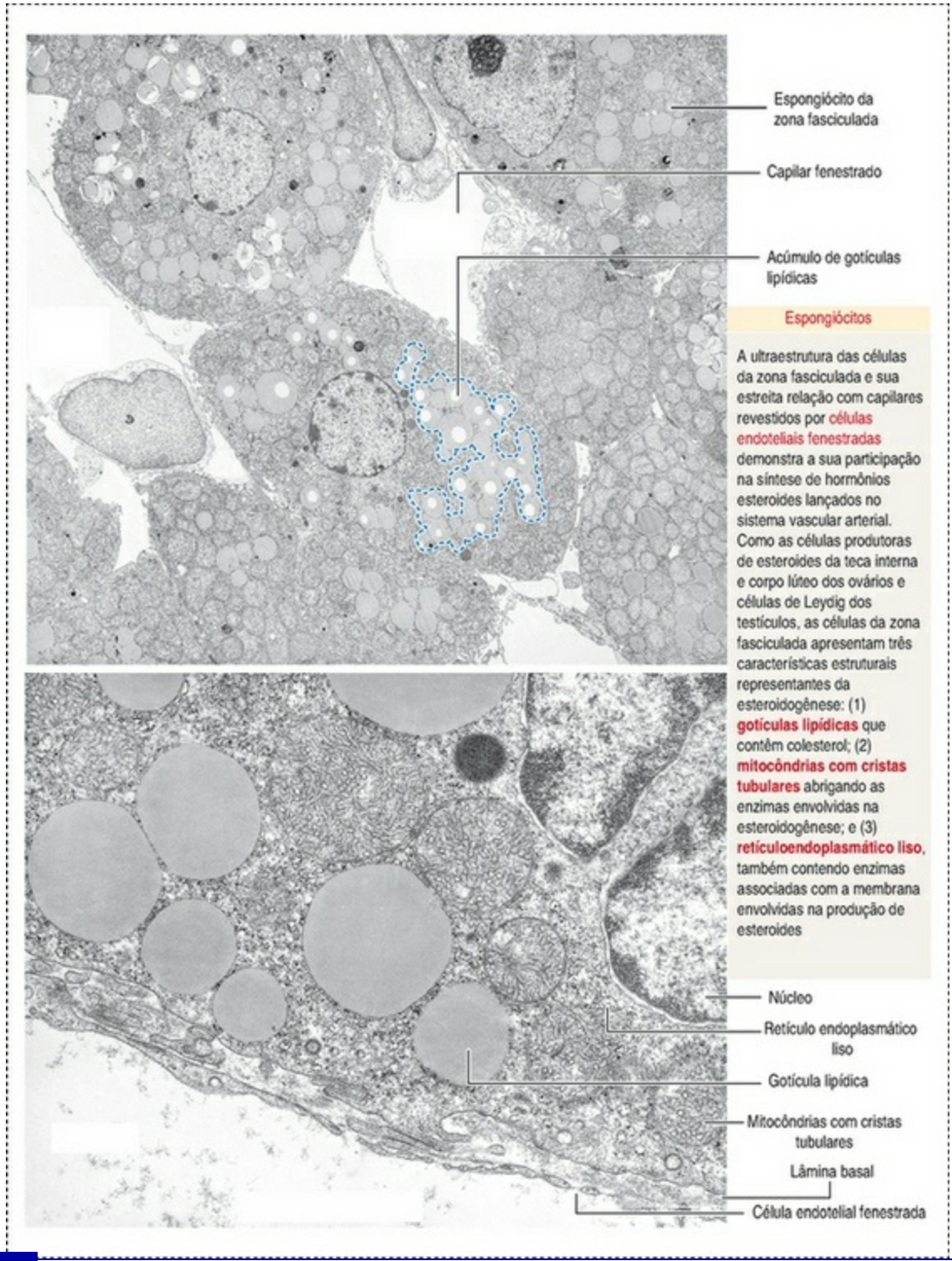
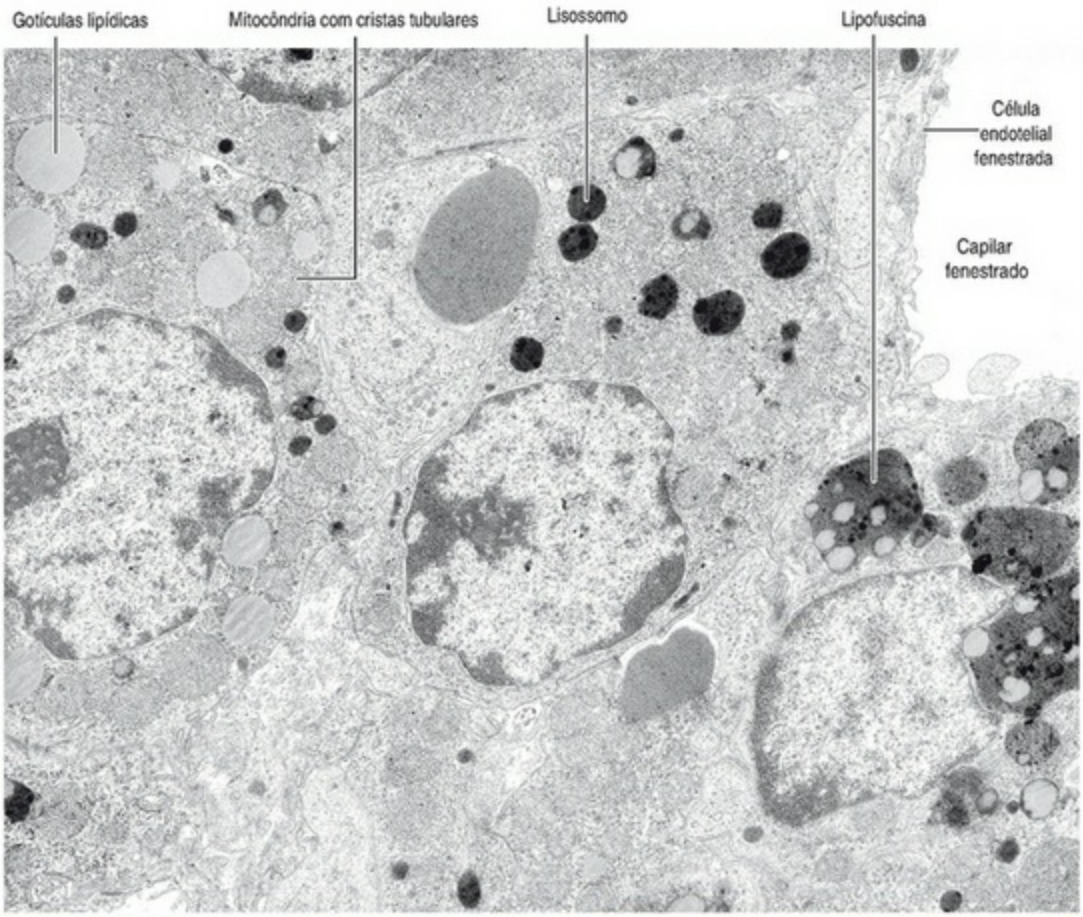


Figura 19-10 Estrutura fina de células produtoras de esteroides do córtex suprarrenal (zona fasciculada)

As células da zona glomerulosa produzem o mineralocorticoide **aldosterona** (Figs. 19-11 e 19-12). Embora a zona fasciculada esteja associada à produção de glicocorticoides — principalmente o **cortisol** — e a zona reticulada à produção de andrógeno, as distinções funcionais entre as duas camadas não são precisas e aparecem como uma unidade funcional. Ademais, essas duas camadas são estimuladas pela corticotrofina (ACTH), enquanto a zona glomerulosa é primariamente **dependente da angiotensina II**. A angiotensina II estimula o crescimento da zona glomerulosa e a síntese de aldosterona (Fig. 19-12).



As células da **zona reticulada** são menores do que as células das zonas glomerulosa e fasciculada, e contêm menos gotículas lipídicas e mitocôndrias. No entanto, as mitocôndrias ainda exibem as características cristas tubulares. Uma característica estrutural não proeminente nas células de outras zonas corticais é a presença de **lisossomos** e depósitos de **lipofuscina**.

A lipofuscina é um remanescente do metabolismo oxidativo de lipídios refletindo a degradação dentro do córtex suprarrenal.

Existem outras características relevantes da zona reticulada. (1) Ela recebe sangue enriquecido de esteroides das zonas glomerulosa (mineralocorticoides) e fasciculada (principalmente cortisol). (2) Tem estreita proximidade com as células produtoras de catecolaminas da medula suprarrenal. (3) Em resposta ao estímulo pelo hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), as células das **zonas reticulada e fasciculada produzem andrógenos** (de-hidroepiandrosterona e androstenediona). **As células da zona reticulada sintetizam o sulfato de de-hidroepiandrosterona**.

Significado clínico: síndrome adrenogenital

Embora a de-hidroepiandrosterona, a androstenediona e o sulfato de de-hidroepiandrosterona sejam andrógenos fracos, podem ser convertidos fora do córtex suprarrenal em andrógenos mais potentes e também estrogênios.

Essa propriedade de conversão de andrógenos tem significado clínico em condições patológicas como a **síndrome adrenogenital**.

Produção excessiva de andrógenos na síndrome adrenogenital em mulheres leva à masculinização (desenvolvimento anormal de pelo sexual — **hirsutismo** — e aumento do clitóris).

Androgênios adrenais no homem não substituem os andrógenos testiculares produzidos pelas células de Leydig, mas, nas mulheres, os androgênios adrenais são responsáveis pelo crescimento de pelos axilares e pubianos.

Figura 19-11 Estrutura fina de células produtoras de esteroides do córtex suprarrenal (zona reticulada)

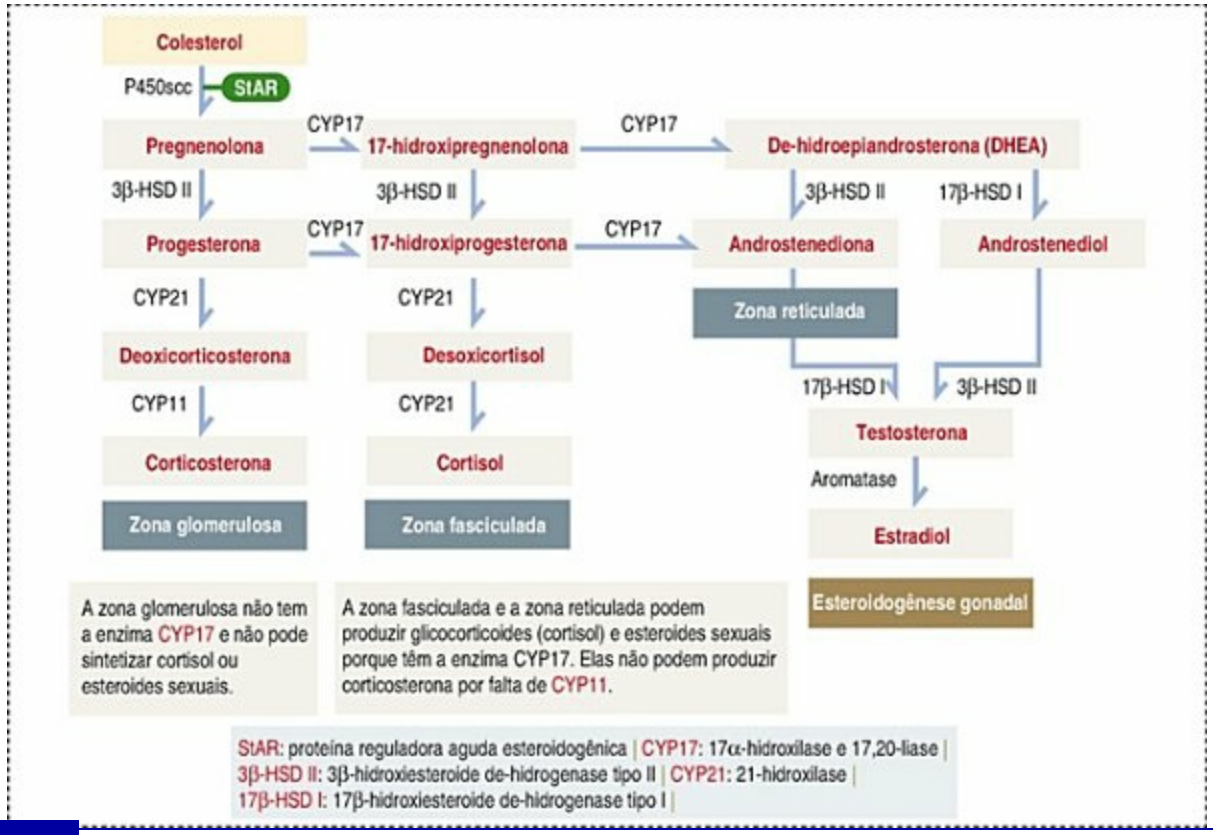


Figura 19-12 Via esteroidogênica

A angiotensina II é um octapeptídeo derivado da conversão da **angiotensina I**, um **decapeptídeo**, na circulação pulmonar pela **enzima conversora da angiotensina** (ECA) (Cap. 14, Sistema Urinário). A aldosterona tem meia-vida de 20 a 30 minutos e atua diretamente sobre os túbulos contorcidos distais e os túbulos coletores, onde aumenta a reabsorção de Na^+ e excreção de K^+.

A **zona glomerulosa** (do latim *glomus,* bola) tem as seguintes características (Fig. 19-9): (1) está situada imediatamente sob a cápsula; (2) representa 10% a 15% do córtex; (3) suas células se agregam numa disposição semelhante à de um glomérulo (ou seja, uma pequena esfera), com **quantidade moderada de gotículas lipídicas** no citoplasma; e (4) não possui a enzima **17α-hidroxilase** e, portanto, não pode produzir cortisol ou esteroides sexuais.

Durante a ação da aldosterona, esta se liga a **proteínas receptoras intracelulares** de modo a ativar fatores de transcrição que aumentem a expressão de genes específicos. As células responsivas à aldosterona não respondem ao cortisol porque este é convertido em **cortisona** pela enzima 11beta;-hidroxiesteroide desidrogenase, e a cortisona não se liga ao receptor de aldosterona.

A **aldosterona** estimula a retenção de Na^+ nos rins, a retenção de água (como consequência da reabsorção de Na^+) e a secreção renal de K^+ e H^+.

A **zona fasciculada** (do latim *fascis,* feixe) compõe 75% do córtex. É formada por células cúbicas, com características estruturais de células produtoras de esteroides (Fig. 19-10), dispostas em cordões longitudinais separados por capilares fenestrados corticais

(Fig. 19-11).

O citoplasma das células da zona fasciculada apresenta três componentes que caracterizam sua função esteroidogênica: (1) o colesterol, o precursor dos hormônios esteroides, armazenado em abundantes **gotículas lipídicas** (Fig. 19-11); quando os lipídios são extraídos durante as preparações histológicas ou não são corados pela coloração de rotina hematoxilina e eosina (H&E), as células da zona fasciculada exibem aspecto esponjoso e são chamadas de **espongiócitos**; (2) **mitocôndrias com cristas tubulares** contendo enzimas esteroidogênicas; e (3) **retículo endoplasmático agranular** (ou **liso**) bem desenvolvido, também com enzimas envolvidas na síntese de hormônios esteroides (Fig. 19-11).

As células da zona fasciculada e da zona reticulada não podem produzir aldosterona, mas elas contêm a **17α-hidroxilase** necessária para a produção de glicocorticoides — cortisol — e a enzima **17,20-hidroxilase**, necessária para a produção de hormônios sexuais.

O cortisol não é armazenado nas células, sendo necessária nova síntese, estimulada pelo ACTH, para obter um aumento hormonal na circulação sanguínea. O cortisol é convertido em cortisona nos hepatócitos.

O cortisol tem dois efeitos principais: (1) **efeito metabólico**: efeitos do cortisol são opostos aos da insulina. No fígado, o cortisol estimula a gliconeogênese para aumentar a concentração de glicose no sangue; (2) **efeito anti-inflamatório**: o cortisol reprime as respostas teciduais a ferimentos e diminui a imunidade celular e humoral.

A **zona reticulada** (do latim *rete,* rede) compõe 5% a 10% do córtex. As células da zona reticulada formam uma rede anastomosada com curtos cordões celulares separados por capilares fenestrados.

As células dessa zona são acidófilas pela abundância de **lisossomas**, grandes **grânulos de lipofuscina** e **menos gotículas lipídicas** (Fig. 19-11). Embora as células da zona fasciculada possam sintetizar andrógenos, o local primário de produção dos hormônios sexuais da suprarrenal é a zona reticulada. A **de-hidroepiandrosterona** (DHEA) e a **androstenediona** são os andrógenos predominantes produzidos pelo córtex da glândula suprarrenal (Figs. 19-12 e 19-13). O sulfato de DHEA é sintetizado na zona reticulada.

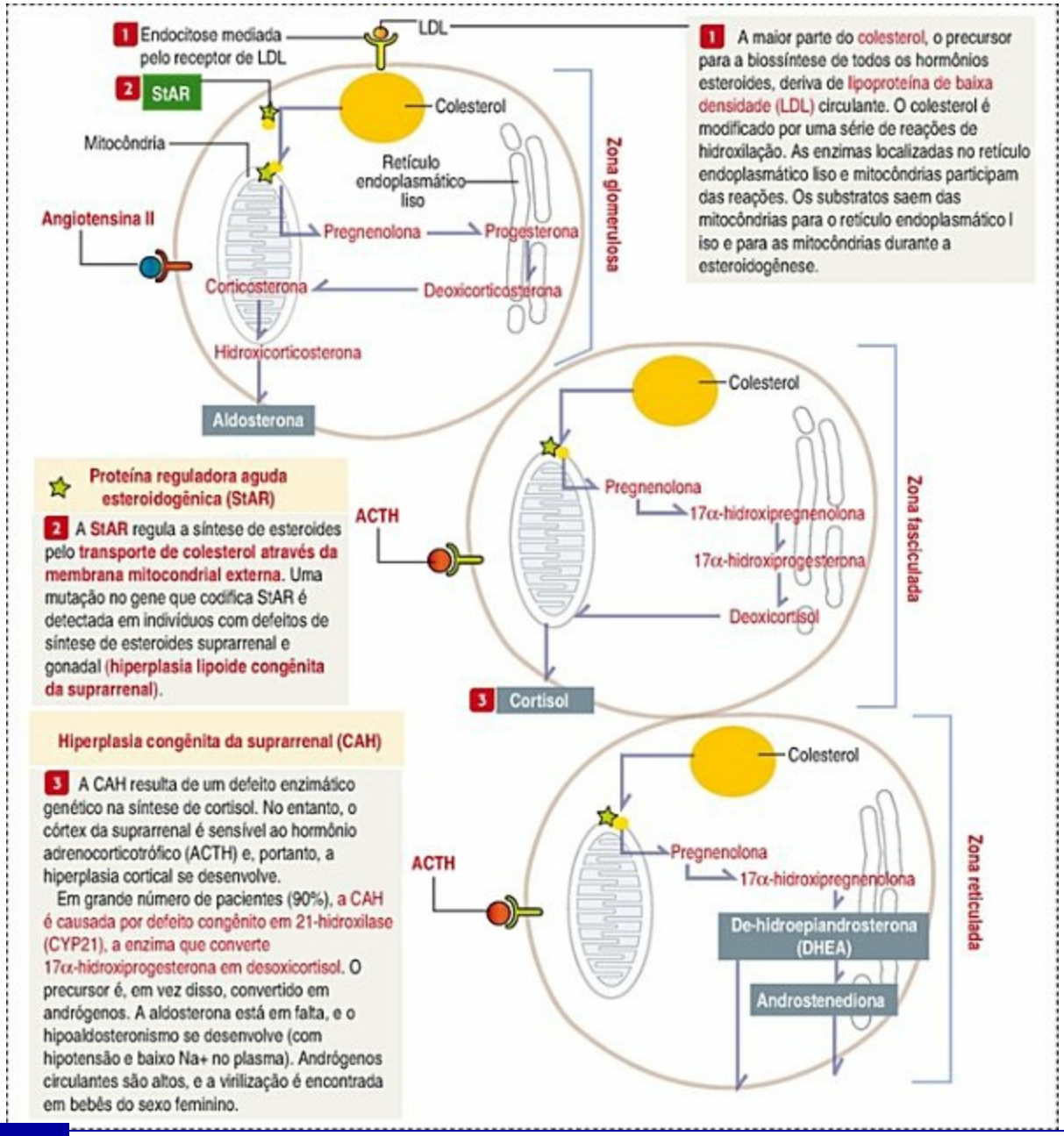


Figura 19-13 Síntese de esteroides no córtex suprarrenal

Embora a DHEA e a androstenediona sejam andrógenos fracos, podem ser convertidos em testosterona e até em estrógenos nos tecidos periféricos. A glândula suprarrenal é a principal fonte de andrógenos nas mulheres; esses andrógenos estimulam o crescimento de pelos púbicos e axilares durante a puberdade.

Medula da suprarrenal

A medula da suprarrenal contém **células cromafins**, assim denominadas por causa da sua capacidade de adquirir **coloração castanha** quando expostas a uma solução aquosa de **dicromato de potássio**. Essa reação se deve à **oxidação das catecolaminas** por sais de cromo, produzindo um pigmento castanho.

As células cromafins (Fig. 19-14) são **neurônios pós-ganglionares simpáticos**

modificados — sem prolongamentos — derivados da **crista neural** e formando cordões epitelioides circundados por **capilares fenestrados**. O citoplasma das células cromafins contém **grânulos densos** revestidos por membrana, contendo, em parte, proteínas da matriz granular, as chamadas **cromograninas**, e uma classe de **catecolamina**, **epinefrina** ou **norepinefrina** (adrenalina ou noradrenalina). Alguns grânulos contêm epinefrina e norepinefrina. Também ocorre uma secreção mínima de **dopamina**, mas o papel da dopamina liberada pela suprarrenal ainda é desconhecido.

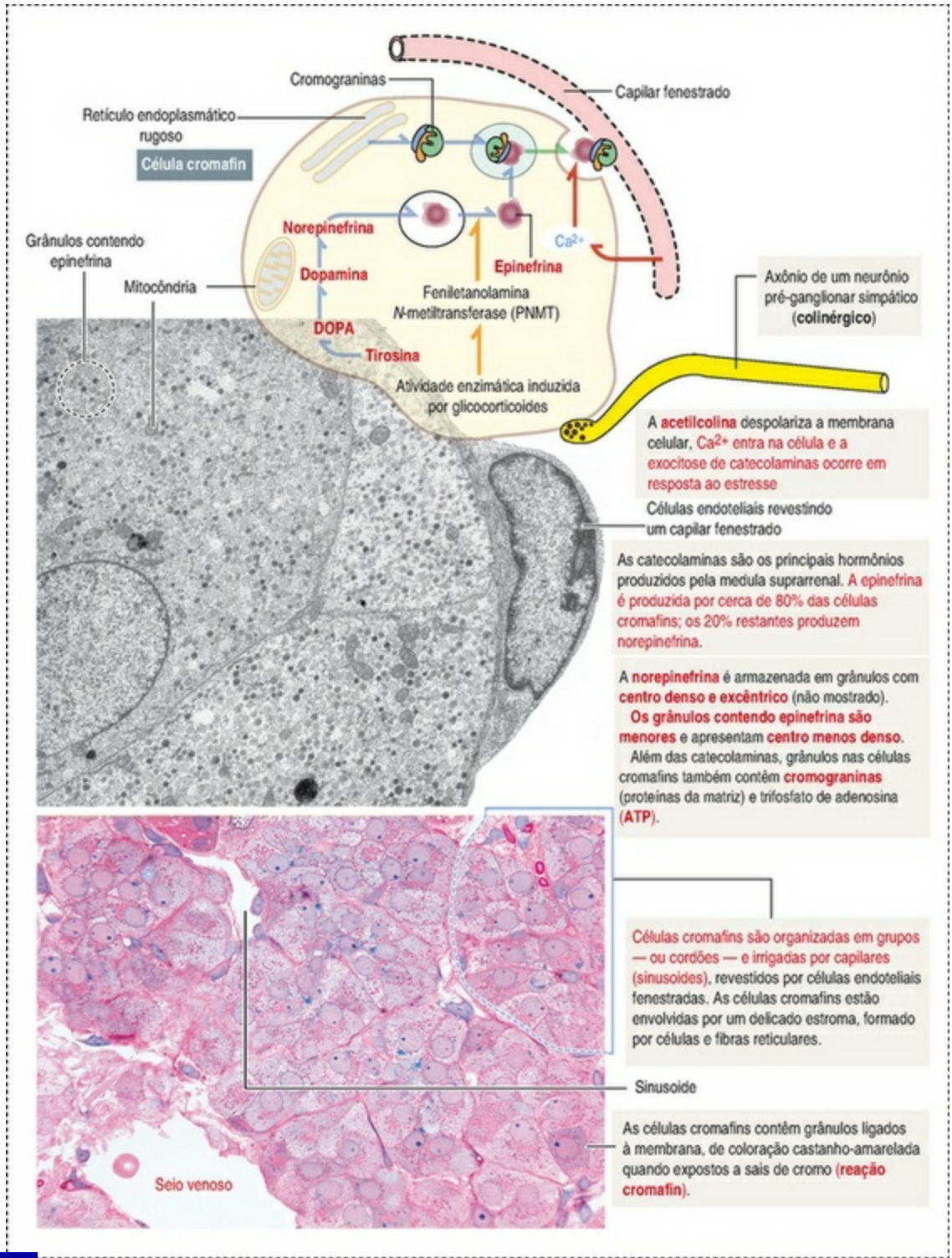


Figura 19-14 Síntese de catecolaminas

As catecolaminas são secretadas no sangue em vez de ser secretadas numa sinapse, como nos terminais pós-ganglionares. A medula da suprarrenal é inervada por **fibras pré-ganglionares simpáticas** que liberam **acetilcolina**.

Dois tipos diferentes de células cromafins estão presentes. Cerca de **80% das células produzem epinefrina** e **20% sintetizam norepinefrina**. Essas duas populações celulares podem ser distinguidas ao nível da microscopia eletrônica pela morfologia dos grânulos revestidos por membrana. A norepinefrina é armazenada em grânulos com **centro** denso **excêntrico**. Os grânulos contendo epinefrina são menores e apresentam **centro menos denso e central**. Observe uma diferença importante nas células do córtex suprarrenal: **células do córtex suprarrenal não armazenam seus hormônios esteroides em grânulos**.

As catecolaminas são sintetizadas no citoplasma a partir da **tirosina**, originando inicialmente a **DOPA** (3,4-di-hidroxifenilalanina) na presença da **tirosina hidroxilase** (Fig. 19-14). A DOPA é convertida em **dopamina** pela **DOPA descarboxilase**. A dopamina é transportada para o interior dos grânulos preexistentes e aí convertida pela **dopamina β-hidroxilase** em **norepinefrina**. A **membrana dos grânulos** contém as enzimas necessárias para síntese de catecolaminas e bombas de ATP para o transporte de substratos.

Uma vez sintetizada, a norepinefrina sai do grânulo e **entra no citoplasma**, onde é convertida em epinefrina em uma reação direcionada pela enzima **feniletanolamina *N*-metiltransferase** (**PNMT**). A síntese de PNMT é induzida pelos **glicocorticoides** transportados do córtex para a medula pelo sistema de capilares advindo do córtex para a medula. Quando a etapa da conversão a epinefrina se completa, a epinefrina **volta para o grânulo revestido por membrana** para armazenamento.

A degradação das catecolaminas, na presença das enzimas **monoamino oxidase** (**MAO**) e **catecol *O*-metiltransferase** (**COMT**) origina os principais produtos de degradação, o **ácido vanililmandélico** (**VMA**) e a **metanefrina**, que são eliminados pela urina. O VMA e a metanefrina urinários são usados clinicamente para determinar o nível de produção de catecolaminas num paciente.

As ações das catecolaminas são mediadas por receptores α e β-adrenérgicos

As catecolaminas ligam-se aos **receptores α e β-adrenérgicos** em células-alvo. Esses são os receptores α_1, α_2, β_1 e β_2-adrenérgicos. **A epinefrina tem maior afinidade de ligação aos receptores β_2-adrenérgicos do que a norepinefrina**. Ambos os hormônios têm afinidade de ligação semelhante para receptores β_1, α_1 e α_2-adrenérgicos.

A estimulação de receptores α-adrenérgicos de vasos sanguíneos causa a

vasoconstrição. Nos vasos sanguíneos do **músculo esquelético**, a ativação de receptores β_2-adrenérgicos causa **vasodilatação**. A epinefrina, atuando por meio de receptores β-adrenérgicos, causa **vasoconstrição**, mas quando ela ativa receptores β-adrenérgicos no músculo esquelético causa **vasodilatação**. Os receptores adrenérgicos do músculo cardíaco são receptores β_1-adrenérgicos, e tanto a epinefrina como a norepinefrina têm efeitos semelhantes.

Vascularização da glândula suprarrenal

De modo semelhante a todos os órgãos endócrinos, as glândulas suprarrenais são altamente vascularizadas. O sangue arterial deriva dessas três fontes diferentes (Fig. 19-15): (1) a **artéria frênica inferior**, que dá origem à **artéria suprarrenal superior**; (2) a **aorta**, da qual se ramifica a **artéria suprarrenal média**; e (3) a **artéria renal**, que dá origem à **artéria suprarrenal inferior**.

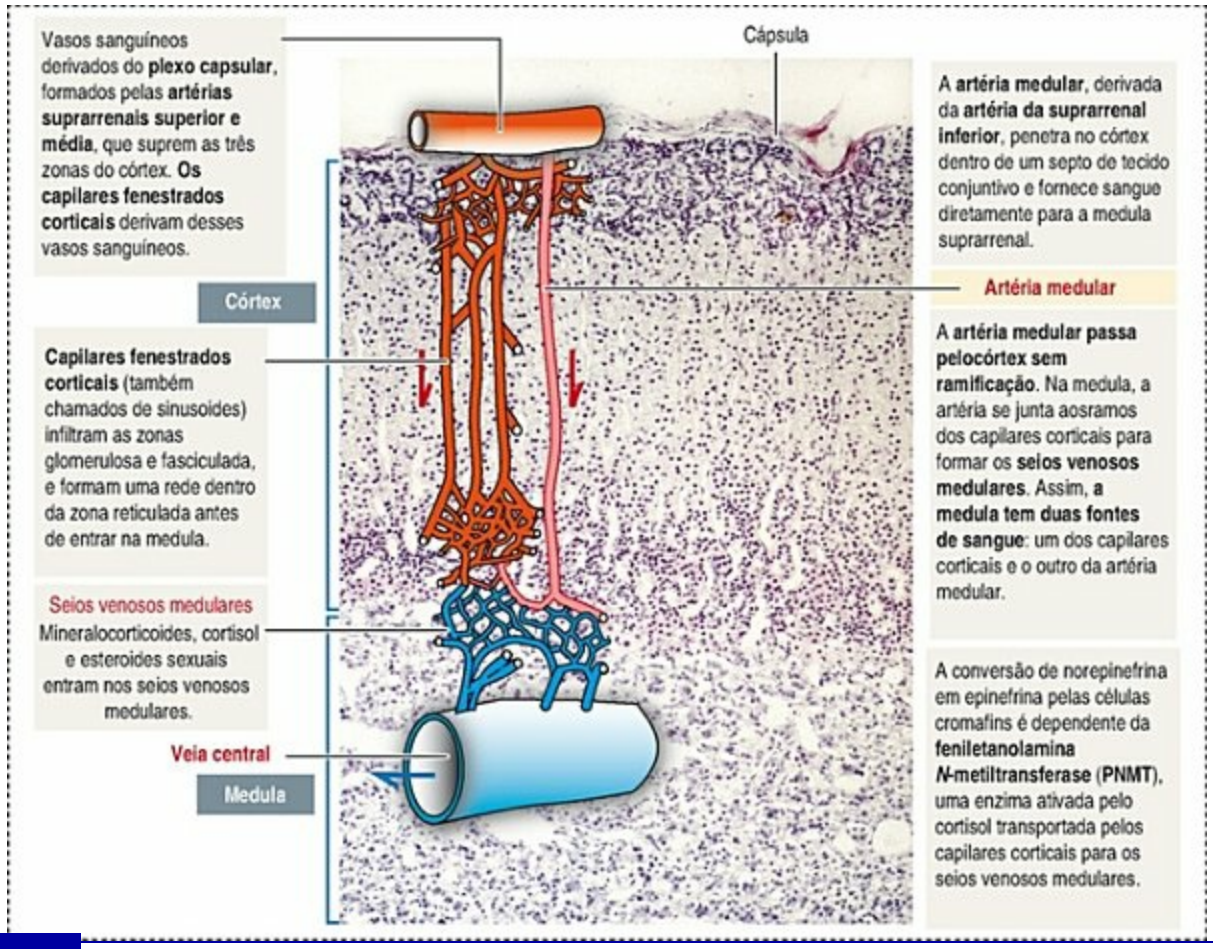


Figura 19-15 Vascularização da suprarrenal

As três artérias suprarrenais entram na cápsula e formam um **plexo arterial**. Três conjuntos de ramificações emergem do plexo: (1) um grupo irriga a **cápsula;** (2) o segundo grupo entra no córtex, formando **capilares fenestrados retos** (também chamados de **sinusoides**), que se infiltram por entre as zonas glomerulosa e fasciculada

e formam uma rede capilar na zona reticulada antes de entrar na medula; (3) o terceiro grupo gera as **artérias medulares** que viajam ao lado de trabéculas de tecido conjuntivo do córtex **sem ramificação** e **fornecem sangue somente para a medula**.

Essa distribuição de vasos resulta em (1) **duplo suprimento sanguíneo para a medula da suprarrenal**; (2) o **transporte de cortisol à medula**, necessário para a síntese de PNMT e para a conversão de norepinefrina em epinefrina; e (3) a **irrigação da medula da suprarrenal com sangue oxigenado**, necessária para respostas rápidas ao estresse.

Não há veias nem vasos linfáticos no córtex da suprarrenal. O córtex e a medula da suprarrenal são drenados pela veia central, presente na medula da suprarrenal.

Significado clínico: atividade secretora anormal do córtex da suprarrenal

Zona glomerulosa: tumor localizado na zona glomerulosa pode causar secreção excessiva de aldosterona. Essa patologia rara é conhecida como **aldosteronismo primário** ou **síndrome de Conn**. Uma causa mais comum de hiperaldosteronismo é o aumento da secreção de renina (**hiperaldosteronismo secundário**).

Zona fasciculada: aumento da produção de aldosterona, cortisol e andrógenos — secundários à produção de ACTH — ocorre na ***doença* de Cushing**. A doença de Cushing é causada por **um tumor produtor de ACTH na adeno-hipófise**. Um **tumor funcional do córtex da suprarrenal** também pode resultar em superprodução de cortisol, bem como de aldosterona e andrógenos da suprarrenal. Essa afecção clínica é descrita como ***síndrome* de Cushing** (opostamente à *doença* de Cushing). Os sintomas da síndrome de Cushing refletem as múltiplas ações dos glicocorticoides, em particular sobre o metabolismo de carboidratos. Os efeitos do cortisol são opostos aos da insulina.

Zona reticulada: quando comparada às gônadas, a zona reticulada secreta quantidades insignificantes de andrógenos. A hipersecreção de andrógenos torna-se importante quando há um distúrbio da suprarrenal, resultando em anormalidades reprodutivas.

Uma **destruição aguda** da glândula suprarrenal por septicemia meningocócica em crianças é a causa da **síndrome de Waterhouse-Friderichsen**. Uma **destruição crônica** do córtex da suprarrenal por um processo autoimune ou tuberculose resulta na clássica **doença de Addison**. Na doença de Addison, a secreção de ACTH aumenta em razão da deficiência de cortisol. O ACTH pode causar aumento da pigmentação da pele, em particular nas dobras flexurais da pele e nas gengivas. A perda de mineralocorticoides leva à hipotensão e ao choque circulatório. Perda de cortisol diminui as respostas vasopressoras às catecolaminas e leva à queda final da resistência

periférica, consequentemente contribuindo para a hipotensão. Deficiência de cortisol causa fraqueza muscular (astenia).

Significado clínico: atividade hipersecretora da medula da suprarrenal

Tumores da medula da suprarrenal (**feocromocitomas**) causam **hipertensão** mantida ou episódica. Quando os feocromocitomas estão associados a outros tumores endócrinos, eles são um componente da **síndrome da neoplasia endócrina múltipla** (**NEM**). A presença de grande quantidade de VMA na urina tem relevância para o diagnóstico.

Significado clínico: hiperplasia congênita da suprarrenal

A **hiperplasia congênita da suprarrenal** é uma doença hereditária familiar na qual uma mutação no gene que codifica a **proteína regulatória esteroidogênica aguda** (**StAR**) causa deficiência de esteroidogênese adrenocortical e gonadal. A StAR regula a síntese de esteroides **pelo transporte de colesterol através da membrana mitocondrial externa**. **Deficiência esteroidogênica aumenta a secreção de ACTH, levando à hiperplasia da suprarrenal.**

A hiperplasia da suprarrenal também pode ser vista em indivíduos com deficiência da enzima **21-hidroxilase** que não conseguem produzir cortisol ou mineralocorticoides. Esses indivíduos são hipotensos devido à dificuldade em reter sal e manter o volume extracelular. Deficiência da enzima **11-hidroxilase** (CYP11) resulta na síntese e no acúmulo do mineralocorticoide desoxicorticosterona (DOC). Os pacientes com essa deficiência retêm sal e água e se tornam hipertensos.

A Figura 19-12 mostra o papel da 21-hidroxilase (CYP21) e da 11-hidroxilase (CYP11) na síntese de cortisol e dos mineralocorticoides.

PÂNCREAS ENDÓCRINO

Desenvolvimento do pâncreas

Por volta da quarta semana, duas evaginações se desenvolvem a partir do endoderma que reveste a futura região do duodeno proximal, caracterizadas como pâncreas dorsal (ou brotamento pancreático dorsal) e pâncreas ventral (ou brotamento pancreático ventral), cada uma com seu próprio ducto. O pâncreas ventral forma a cabeça do pâncreas e está associado ao ducto colédoco (ou ducto biliar comum). O pâncreas dorsal forma parte da cabeça, o corpo e a cauda do pâncreas. Em torno da 12ª semana, os ácinos pancreáticos se desenvolvem a partir dos ductos. O pâncreas endócrino desenvolve-se ao mesmo tempo em que o pâncreas exócrino. As células endócrinas são

observadas primeiramente ao longo da base dos ácinos em diferenciação por volta da 12ª a 16ª semana.

Ilhotas de Langerhans

O pâncreas tem duas porções (Figs. 19-16 e 19-17):

1. O **pâncreas exócrino**, constituído por ácinos serosos envolvidos na síntese e secreção de várias enzimas digestivas, transportadas ao duodeno por um sistema de ductos.
2. O **pâncreas endócrino** (2% da massa pancreática), formado pelas **ilhotas de Langerhans**, dispersas por todo o pâncreas.

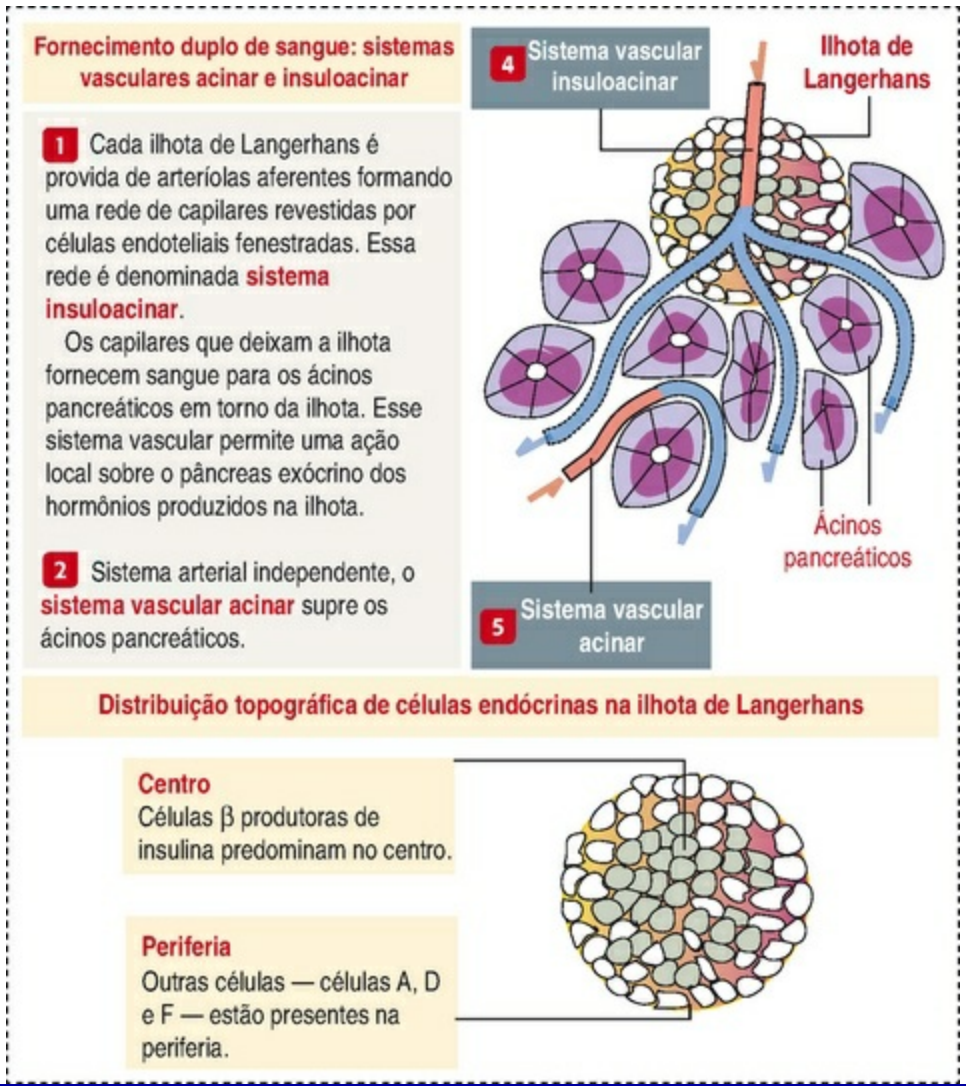


Figura 19-16 Vascularização de sangue para as ilhotas de Langerhans e distribuição das células

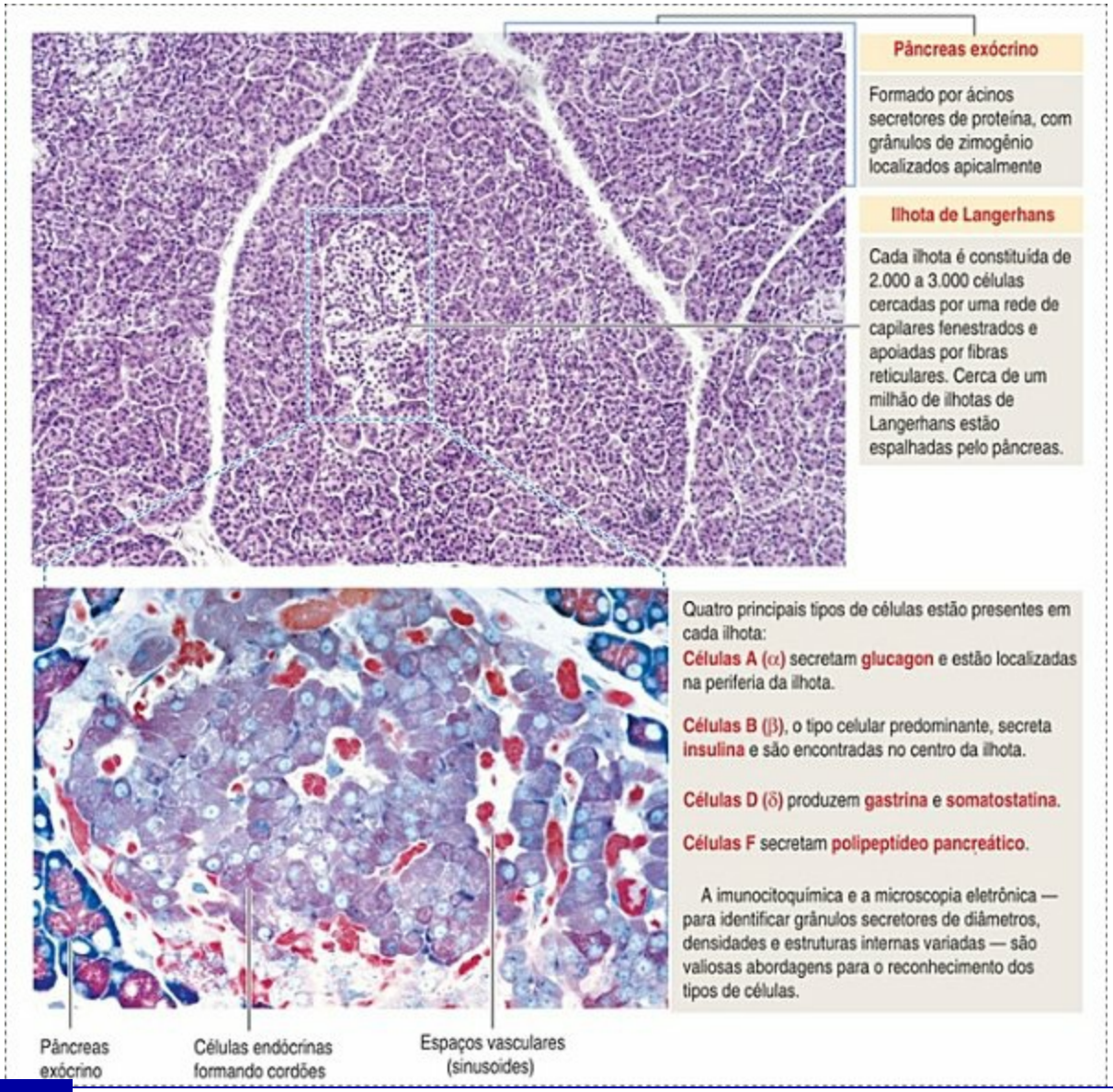


Figura 19-17 Ilhota de Langerhans

Cada ilhota de Langerhans é formada por dois componentes:

1. **Cordões anastomosados** de **células endócrinas** — A (células α), B (células β), D (células δ) e células F.
2. Um **componente vascular**, o **sistema insuloacinar** (Fig. 19-16), formado por uma arteríola aferente que dá origem a uma rede de capilares revestidos por células endoteliais fenestradas. Vênulas que saem das ilhotas de Langerhans fornecem sangue aos ácinos pancreáticos adjacentes. Esse sistema porta possibilita a ação local de hormônios insulares sobre o pâncreas exócrino.

Um sistema vascular independente, o **sistema acinar**, fornece sangue diretamente aos ácinos do pâncreas exócrino.

As células A (**células** α) produzem o **glucagon**, as **células beta** sintetizam a **insulina**, as **células delta** secretam a **gastrina** e a **somatostatina**, e as **células F** produzem o **polipeptídeo pancreático**.

O **glucagon**, um peptídeo com 29 aminoácidos, é armazenado em grânulos, cujo conteúdo é liberado por exocitose quando há **diminuição** dos níveis plasmáticos de **glicose**. O glucagon aumenta os níveis de glicose pelo aumento da **glicogenólise hepática**. O glucagon liga-se a um receptor específico ligado à membrana, e essa ligação resulta na síntese de AMPc.

Células B (**células** β) **produzem** a insulina, um polipeptídeo de 6 kd consistindo em duas cadeias (Fig. 19-18): (1) **cadeia A**, com 21 aminoácidos; e (2) **cadeia B** com 30 aminoácidos. As cadeias A e B são ligadas por pontes de dissulfeto.

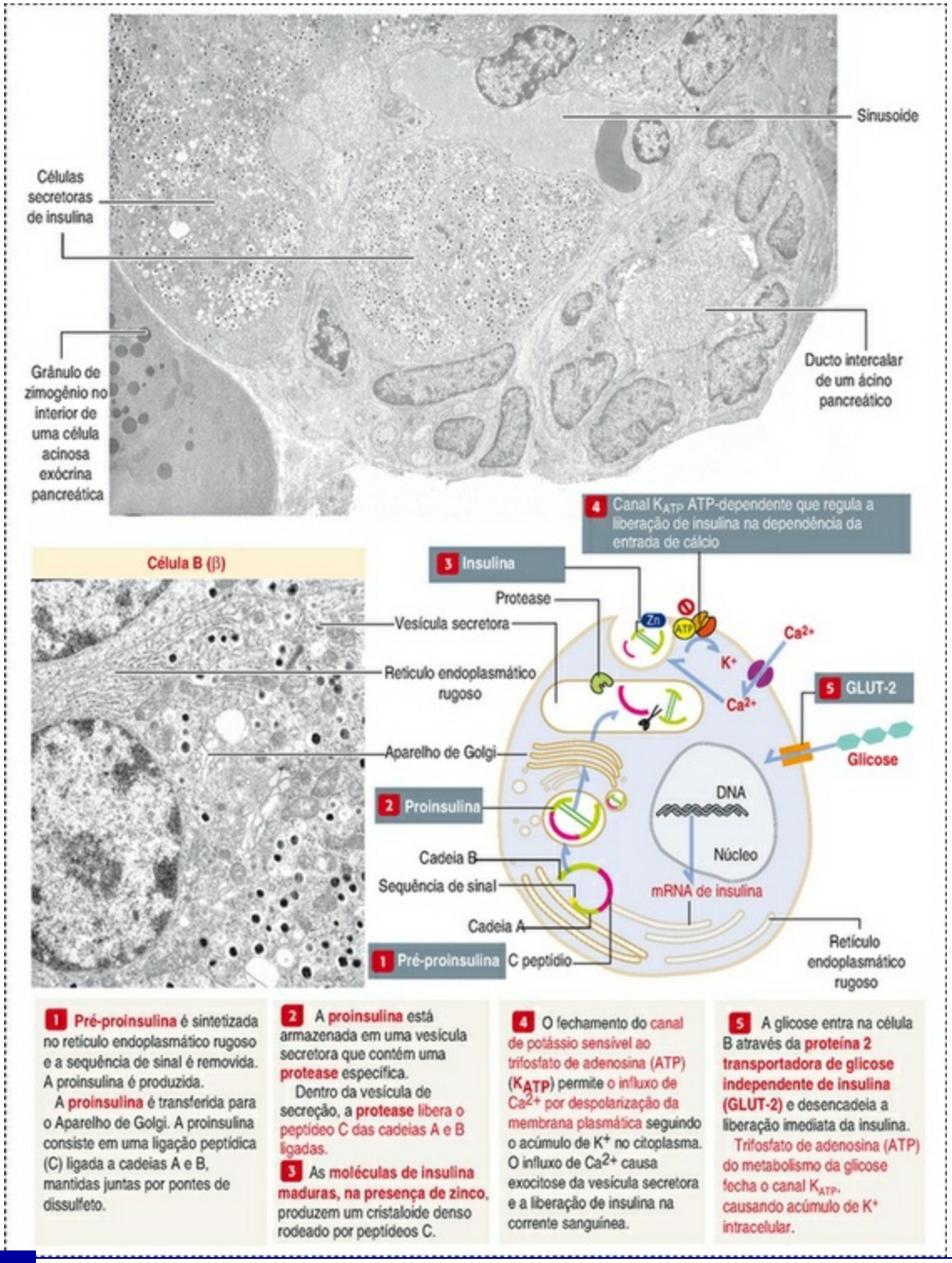


Figura 19-18 Síntese e secreção de insulina por células B de uma ilhota de Langerhans

A insulina deriva de um grande precursor de cadeia única, a **pré-proinsulina**, codificada por um gene localizado no braço curto do cromossomo 11. A pré-proinsulina é sintetizada no retículo endoplasmático rugoso e processada no Aparelho de Golgi.

O grande precursor dá origem à **proinsulina** (9 kd; 86 aminoácidos), onde o **peptídeo C** une as cadeias A e B. A remoção do peptídeo C por proteases específicas resulta (1) na separação das cadeias A e B, e (2) na organização de um centro cristalino, consistindo em um hexâmero e átomos de zinco. O peptídeo C circunda o centro cristalino.

Aumento da glicemia estimula a liberação de insulina e de peptídeo C armazenados nos grânulos de secreção. A glicose é captada pelas células B por uma **proteína transportadora de glicose independente da insulina 2** (**GLUT-2**), e a insulina armazenada é liberada de maneira dependente de Ca^{2+}.

Se os níveis de glicose permanecerem altos, ocorrerá nova síntese de insulina. A GLUT-2 também está presente nos hepatócitos. A insulina é necessária para aumento do transporte de glicose nas células (predominantemente nos hepatócitos, nas células musculares dos músculos esquelético e cardíaco, nos fibroblastos e nos adipócitos). Isso é efetuado (1) pelo transporte transmembrana de glicose e aminoácidos, (2) pela formação de glicogênio nos hepatócitos e em células musculares esqueléticas e cardíacas, e (3) pela conversão de glicose em triglicerídeos nas células adiposas (Fig. 19-19).

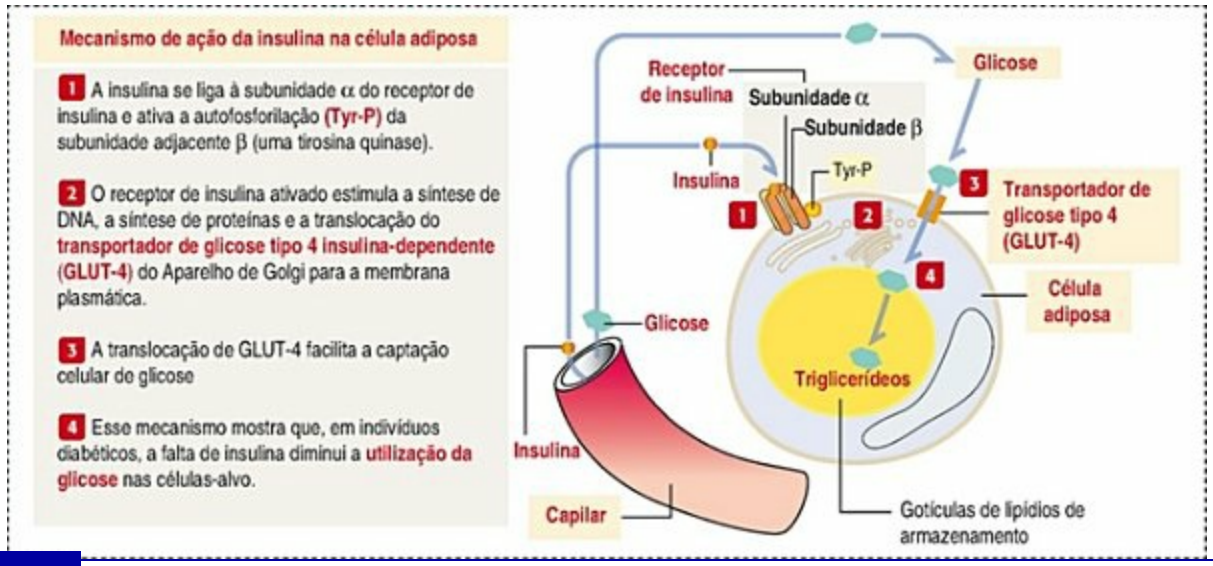


Figura 19-19 Células adiposas, armazenamento de lipídios e insulina

A insulina inicia seu efeito através da ligação à subunidade α de seu receptor. O **receptor de insulina** consiste em duas subunidades, α e β. O domínio intracelular da **subunidade** β tem **atividade de tirosina quinase**, a qual se autofosforila e desencadeia algumas respostas intracelulares. Uma dessas respostas é a translocação da proteína **transportadora de glicose 4** (**GLUT-4**) do Aparelho de Golgi até a membrana plasmática para facilitar a captação de glicose. A **GLUT-4 é dependente de insulina** e

está presente nos adipócitos e nas células musculares esqueléticas e cardíacas.

Observe a diferença funcional entre GLUT-2 e GLUT-4: (1) a **GLUT-2 é independente da insulina e serve para transportar glicose às células B das ilhotas e aos hepatócitos**; (2) a **GLUT-4 é dependente da insulina e serve para remover a glicose do sangue**.

Células A (células α) produzem **glucagon**, um peptídeo de 29 aminoácidos (3,5 kd) derivado de um grande precursor, o **pré-pró-glucagon**, codificado por um gene presente no cromossomo 2. Além do pâncreas, o glucagon pode ser encontrado no sistema digestório (enteroglucagon) e no cérebro. Cerca de 30% a 40% do glucagon do sangue é derivado do pâncreas; o restante vem de outros componentes do sistema digestório. O glucagon circulante, de origem pancreática e gastrintestinal, é transportado ao fígado e cerca de 80% são degradados antes de chegar à circulação sistêmica. O fígado é o alvo primário do glucagon. O glucagon induz a hiperglicemia por sua atividade glicogenolítica nos hepatócitos.

Nem o peptídeo C nem o zinco estão presentes nas células secretoras contendo glucagon.

As ações do glucagon são antagônicas àquelas da insulina. A secreção de glucagon é estimulada (1) por uma queda na concentração de glicose no sangue, (2) por um aumento de arginina e alanina no soro, e (3) por estimulação do sistema nervoso simpático.

Células D (**células** δ) produzem **gastrina** (ver discussão de células enteroendócrinas no Cap. 15, Parte Alta do Sistema Digestório) e **somatostatina**. A **somatostatina** é um peptídeo com 14 aminoácidos idênticos à somatostatina produzida no hipotálamo. A somatostatina **inibe a liberação de insulina e glucagon** de maneira parácrina.

A somatostatina também **inibe a** secreção de HCl pelas células parietais das glândulas fúndicas do estômago, a liberação de gastrina pelas células enteroendócrinas, a secreção de bicarbonato e enzimas pelo pâncreas e a contração da vesícula biliar. A somatostatina também é produzida no hipotálamo e inibe a secreção do hormônio do crescimento a partir da adeno-hipófise.

O **polipeptídeo pancreático** é um peptídeo com 36 aminoácidos que **inibe a secreção de somatostatina**. O polipeptídeo pancreático também inibe a secreção de enzimas pancreáticas e bloqueia a secreção de bile por inibir a contração da vesícula biliar. Sua função é conservar enzimas digestivas e bile entre as refeições. A colecistocinina estimula a liberação do polipeptídeo pancreático.

Os tipos celulares nas ilhotas de Langerhans podem ser identificados (1) por **imunocitoquímica**, usando anticorpos específicos para cada produto celular; (2) por **microscopia eletrônica**, para distinguir o tamanho e a estrutura dos grânulos de secreção; (3) pela **distribuição celular** na ilhota. As células B localizam-se centralmente

e são cercadas pelos outros tipos de células (distribuição em manto; Fig. 19-16).

Significado clínico: canais de K^+ sensíveis ao ATP e secreção de insulina

O **canal de potássio sensível ao ATP** (K_{ATP}), um complexo do **receptor sulfonilureia 1** (**SUR1**) e pelas **subunidades retificadoras de entradas de canais K^+** (**Kir6. 2**), é o principal regulador para a liberação de insulina. O SUR1 é codificado pelo gene *KCNJ11* (membro 11 do canal J de potássio). O Kir6. 2 é codificado pelo gene *ABCC8* (cassete de ligação ao ATP, subfamília C, membro 8).

O canal **K_{ATP}** modula o influxo de Ca^{2+} através de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem. No estado de repouso normal, o canal K_{ATP} fica aberto, e o canal de Ca^{2+} dependente de voltagem permanece fechado. A insulina não é secretada. Quando a glicose é captada pelas células B através do GLUT-2, o canal **K_{ATP}** se fecha, utilizando ATP derivado do metabolismo da glicose. O K^+ acumula-se na célula, o canal de Ca^{2+} se abre por despolarização da membrana e o influxo de Ca^{2+} desencadeia a exocitose de insulina (Fig. 19-18).

O significado clínico desse mecanismo é destacado pelas mutações nos genes *SUR1* e *Kir6.2*. **Mutações** de *SUR1* e *Kir6.2* com **ganho de função** fazem com que os canais K_{ATP} se mantenham **abertos**, diminuindo assim a secreção de insulina e levando ao **diabete melito neonatal**. **Mutações dos genes** *SUR1* e *Kir6.2* com **perda de função** fazem com que os canais K_{ATP} se mantenham **fechados**, causando consequentemente uma secreção não regulada de insulina, levando à **hipoglicemia hiperinsulinêmica neonatal**.

Significado clínico: insulina e diabetes

Quando os níveis de glicose se elevam em uma pessoa normal, a liberação imediata de insulina assegura um retorno aos níveis normais em 1 hora. Em indivíduo diabético, os níveis de glicemia (**hiperglicemia**) continuam altos por um período de tempo prolongado.

A hiperglicemia pode ser o resultado de (Fig. 19-20):

1. **Ausência de insulina**, causada por lesão autoimune, tóxica ou viral das células B (**diabete melito tipo 1; diabete melito dependente de insulina [DMDI]**). A insulinite com infiltração de linfócitos é característica dos primeiros estágios do DMDI. Esse tipo de diabetes, também conhecido como **diabetes juvenil**, é responsável por cerca de 90% dos casos que costumam ocorrer antes da idade de 25 anos (entre os 10 e os 14). No entanto, o DMDI pode ocorrer em qualquer idade.

2. **Secreção insuficiente de insulina** relativa aos níveis de glicose e **resistência dos tecidos-alvo periféricos à insulina (diabete melito tipo 2; diabete melito não dependente de insulina [DMNDI]).** A ausência de responsividade das células-alvo à insulina pode ser causada por diminuição no número de receptores de insulina disponíveis nas células-alvo e deficiência da sinalização pós-receptor (p. ex., a translocação de GLUT-4 do Aparelho de Golgi para a membrana plasmática, para facilitar a captação de glicose). Este último tipo de defeito é mais frequentemente (80%) observado no adulto.

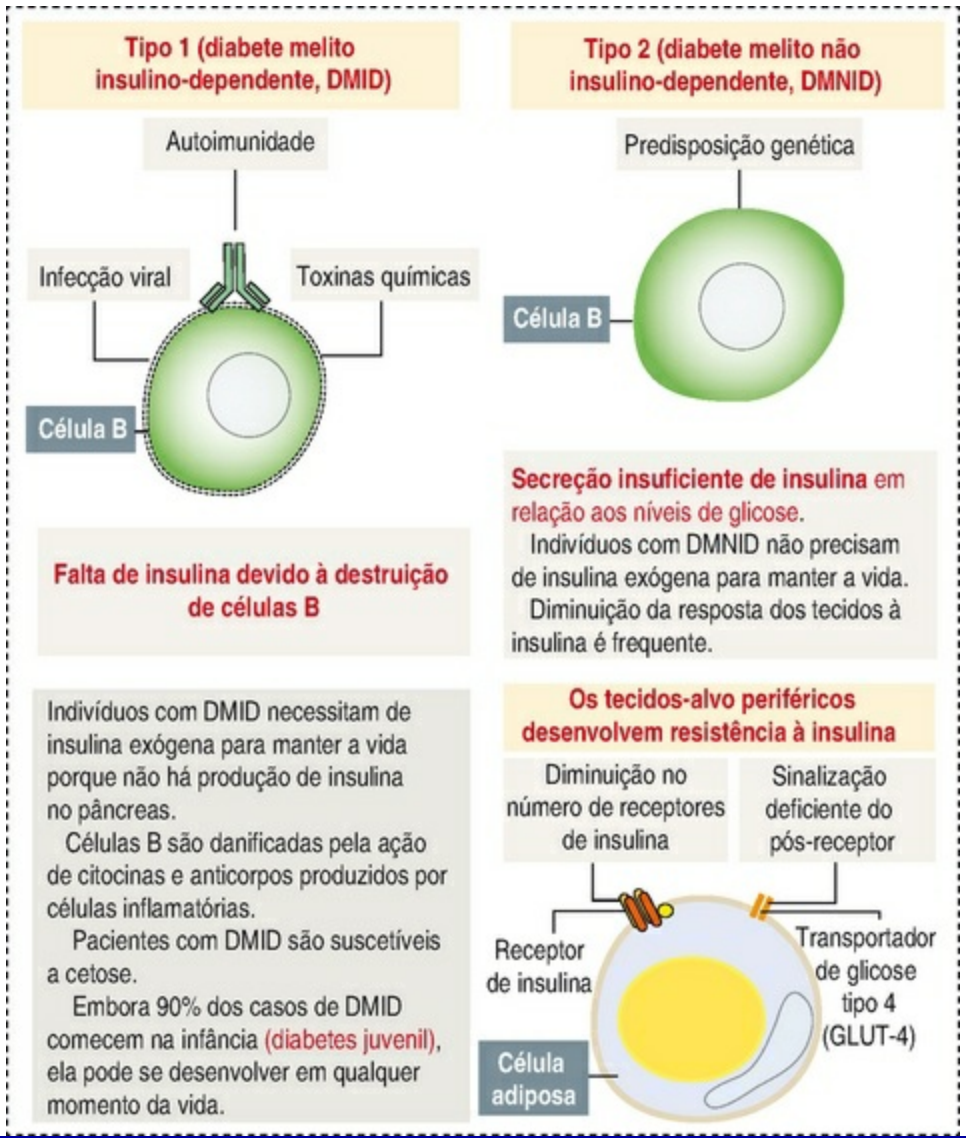


Figura 19-20 Diabete melito: formas clínicas

Os sintomas e as consequências do diabete melito dos tipos 1 e 2, em geral, são semelhantes. **Hiperglicemia, poliúria** (aumento da frequência de micção e do volume urinário) e **polidipsia** (sensação de sede e aumento do consumo de líquidos) são os três sintomas característicos. As formas clínicas do diabete melito estão resumidas na Figura 19-20. As complicações derivadas do diabete melito estão resumidas na Figura 19-21.

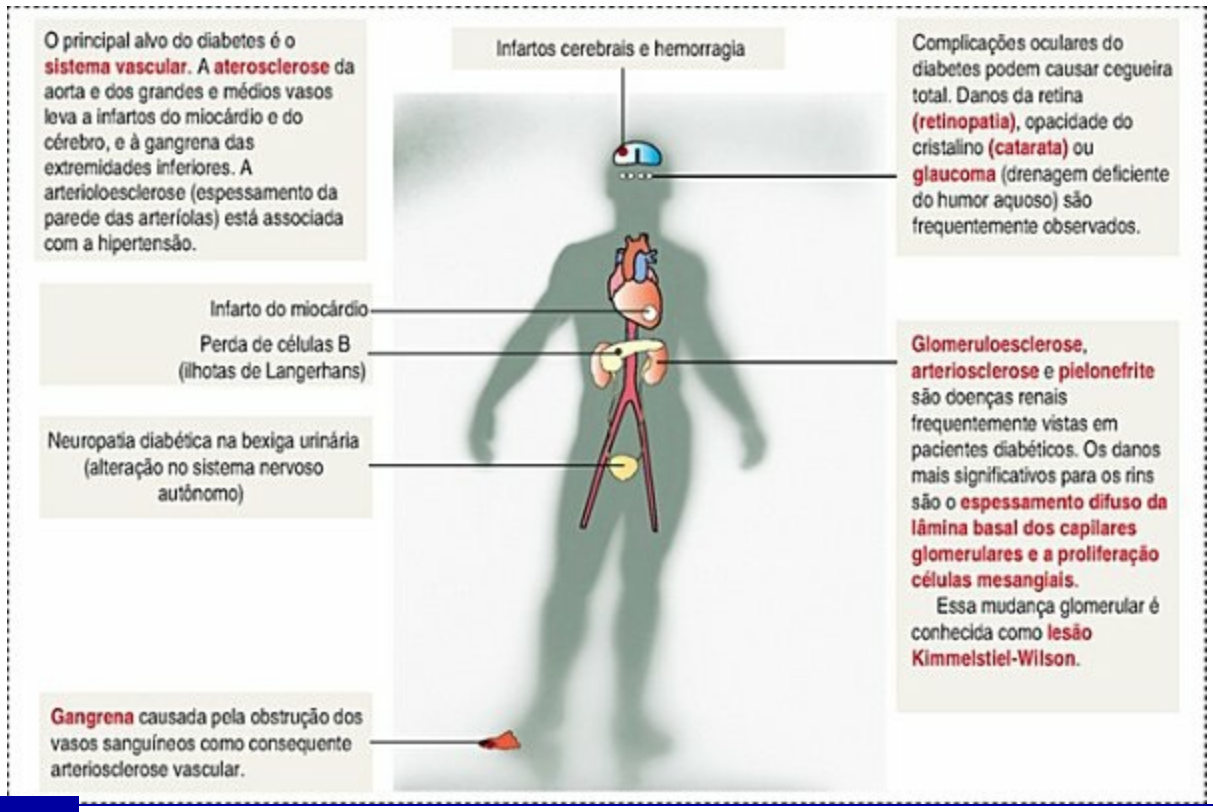
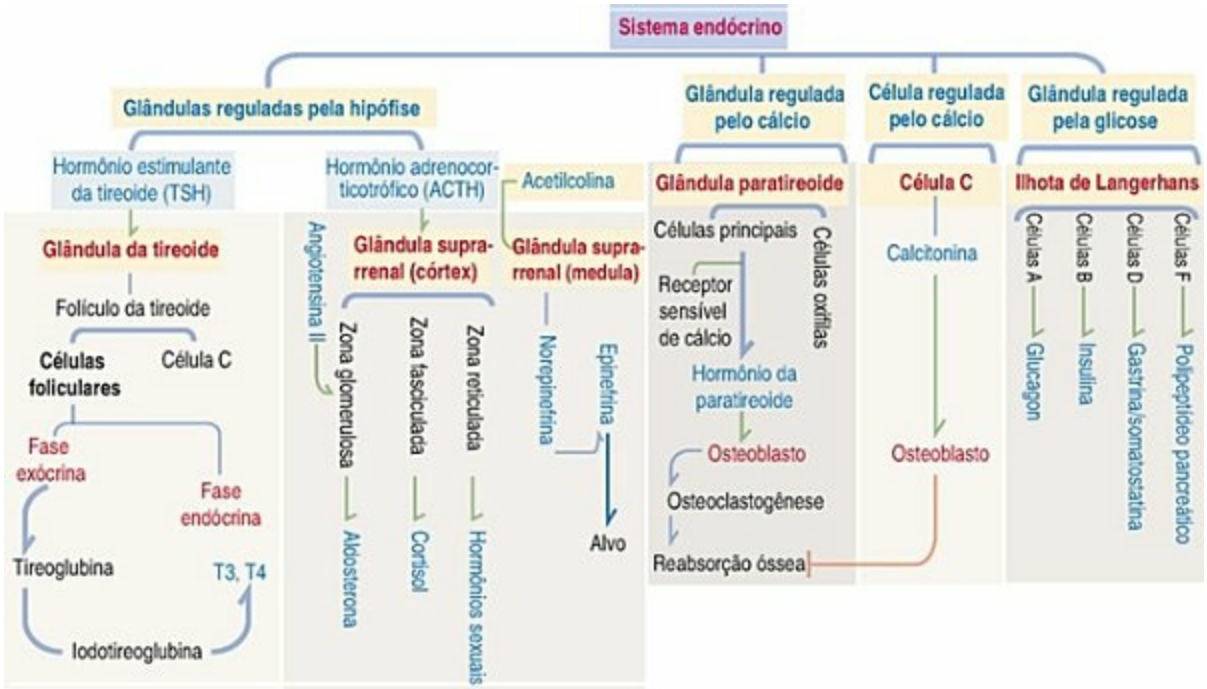


Figura 19-21 Aspectos clínicos do diabetes tipos 1 e 2: complicações tardias



Mapa conceitual | Sistema Endócrino

Conceitos essenciais | Sistema Endócrino

• **Glândula tireoide**. A glândula tireoide desenvolve-se a partir de uma **invaginação do endoderma**, na raiz da língua, ligada pelo **ducto tireoglosso**. As **células C**, derivadas da **crista neural**, estão presentes na glândula tireoide.

A glândula tireoide consiste em **folículos tireoidianos** revestidos por epitélio simples cúbico, cuja altura varia com a atividade funcional. O lúmen contém uma substância coloide rica em **tireoglobulina**, o precursor dos

hormônios tiroidianos: **tri-iodotironina (T_3)** e **tiroxina (T_4)**. A principal função dos hormônios da tireoide é a **regulação do metabolismo basal do corpo**.

A síntese e a secreção dos hormônios da tireoide envolvem duas fases: (1) uma **fase exócrina** e (2) uma fase **endócrina**. Ambas as fases podem ocorrer na mesma célula da tireoide e são reguladas pelo **hormônio estimulante da tireoide (TSH)**, produzido pelas células cromófilas basófilas da parte distal da adeno-hipófise.

A **fase exócrina** consiste na síntese e secreção de tireoglobulina para o lúmen contendo coloide e na captação de iodeto inorgânico do sangue através de **bomba de iodeto dependente de ATP**. A enzima **tireoide peroxidase**, presente na membrana das vesículas de secreção, que também contém a tireoglobulina, converte o **iodeto** em **iodo**. Os átomos de iodo são fixados aos resíduos tirosila na tireoglobulina, a qual se torna **tireoglobulina iodada**.

A **fase endócrina** consiste na recaptação e no processamento da tireoglobulina iodada. Gotículas de coloide contendo tireoglobulina iodada são envolvidas pelos **pseudópodos** e internalizadas de modo a se tornarem vesículas contendo coloide. Os **lisossomas** se fundem com as vesículas internalizadas, e a tireoglobulina iodada é processada para liberar T_3 e T_4 através do domínio basal da célula da tireoide para a corrente sanguínea. T_3 e T_4 são transportados no sangue por **proteínas transportadoras do soro**. Os hormônios da tireoide entram no núcleo de uma célula-alvo e se ligam ao **elemento responsivo ao hormônio da tireoide** para ativar a expressão genética específica.

- A **doença de Graves** é uma doença autoimune que causa hiperfunção da glândula tireoide **(hipertireoidismo)**. Autoanticorpos (chamados **imunoglobulinas estimulantes da tireoide**) contra o receptor de TSH estimulam a função não regulada da glândula tireoide. Os pacientes têm aumento de volume da tireoide **(bócio)**, olhos abaulados **(exoftalmia)** e ritmo cardíaco acelerado **(taquicardia)**.

 A **doença de Hashimoto** é uma doença autoimune associada à hipofunção da glândula tireoide **(hipotireoidismo)**. Ela é causada por autoanticorpos (conhecidos como **anticorpos antimicrossomais**) contra a enzima tireoide peroxidase e a tireoglobulina.

- **Regulação do Ca^{2+}**. A manutenção dos níveis de Ca^{2+} no sangue é regulada (1) pelo **paratormônio**, (2) pela **calcitonina** e (3) pela **vitamina D**.

 Glândula paratireoide. As quatro glândulas paratireoides derivam do terceiro e quarto pares de bolsas branquiais ou faríngeas. A glândula paratireoide possui duas populações celulares alinhadas em cordões: (1) **células principais**, que produzem o paratormônio, e (2) **células oxifilas**, presumivelmente uma forma de transição das células principais. As células principais secretam o paratormônio. Um **receptor sensível ao Ca^{2+} (CaSR)** na membrana plasmática das células principais detecta a concentração de Ca^{2+} no soro. Quando os níveis de Ca^{2+} caem, a secreção de paratormônio é estimulada.

 O paratormônio regula o equilíbrio de Ca^{2+} e PO_4^{3-} atuando: (1) no **tecido ósseo**, estimulando a função dos **osteoclastos** e (2) nos **túbulos uriníferos**, estimulando a **reabsorção de Ca^{2+} pelos osteoclastos** e ativando a produção de **vitamina D**. O paratormônio induz a produção de proteínas nos osteoblastos, que estimulam a **osteoclastogênese**. As proteínas produzidas pelos osteoblastos e envolvidas na osteoclastogênese são o **fator estimulante de colônias de macrófagos**, o **RANKL** e a **osteoprotegerina**.

 O **hiperparatireoidismo** é causado por um adenoma (tumor benigno) da glândula paratireoide. A secreção excessiva de paratormônio causa hipercalcemia, fosfatúria e hipercalciúria. As complicações incluem a formação de

cálculos renais e **cistos ósseos** causados por remoção excessiva de tecido ósseo mineralizado. Mutações que inativem o CaSR causam **hipercalcemia benigna familiar**. Mutações que ativem o CaSR resultam em **hipoparatireoidismo idiopático**.

As **células C** (associadas aos folículos tireoidianos) produzem a **calcitonina**, a qual antagoniza os efeitos do paratormônio.

Vitamina D. O colecalciferol é formado na pele a partir de 7-de-hidrocolesterol. Antes de chegar à sua forma ativa, o colecalciferol passa por duas etapas de hidroxilação, primeiramente no fígado (25-hidroxicolecalciferol) e a segunda nos rins. Níveis baixos de Ca^{2+} estimulam a 1α-hidroxilase a converter a 25-hidroxicolecalciferol em **calcitriol, a forma ativa da vitamina D. A principal função da vitamina D (calcitriol) é estimular a absorção de cálcio pela mucosa intestinal**.

O calcitriol é transportado para o intestino delgado pelo fluxo sanguíneo, ligado à **proteína de ligação de vitamina D**. No duodeno, o calcitriol é absorvido pelos enterócitos, que são estimulados pela vitamina D a produzir calbindina, uma proteína de ligação de cálcio.

O cálcio é absorvido no **duodeno** por **absorção transcelular**, um processo ativo que requer calbindina (para transporte transcelular) e um canal não dependente de voltagem controlado por uma Ca^{2+}-ATPase (para exportação para a corrente sanguínea). O cálcio é absorvido no **jejuno** e no **íleo** por um mecanismo passivo de **absorção paracelular**.

Nas crianças, a deficiência de vitamina D causa o **raquitismo**. Nos adultos, causa a **osteomalacia**.

• **Glândula suprarrenal**. A glândula suprarrenal consiste em dois componentes: (1) o **córtex da suprarrenal** (derivado do **mesoderma**) e (2) a **medula da suprarrenal** (derivada das **células da crista neural**).

O **córtex da suprarrenal fetal** tem um papel importante durante o início da gestação: ele sintetiza a **de-hidroepiandrosterona (DHEA)**, um precursor para a síntese do **estrógeno** pela placenta. Essa interação é conhecida como **unidade fetoplacentária**. Após o oitavo mês de gestação, os glicocorticoides são essenciais para a produção de surfactante pelas células alveolares do tipo II.

O **córtex da suprarrenal** consiste em três zonas: (1) a **zona glomerulosa**, mais externa (produz o mineralocorticoide **aldosterona**), (2) a **zona fasciculada**, a camada média (que produz glicocorticoides, principalmente o **cortisol**), e (3) a **zona reticulada**, a camada interna (a qual sintetiza os andrógenos DHEA e androstenediona). A função da zona glomerulosa é controlada pela **angiotensina II**, e as funções da zona fasciculada e da zona reticulada são reguladas pelo hormônio adrenocorticotrófico **(ACTH)**.

As características significativas das células produtoras de esteroides são **gotículas lipídicas** (contendo colesterol), **mitocôndrias com cristas tubulares** (que abrigam as enzimas envolvidas na esteroidogênese) e abundantes **cisternas do retículo endoplasmático agranular** ou **liso** (também contendo enzimas associadas à membrana, envolvidas na produção de esteroides)

A **hiperplasia congênita da suprarrenal** resulta de um defeito enzimático genético na síntese de **cortisol**. O córtex da suprarrenal é sensível ao ACTH e aumenta de volume (hiperplasia da suprarrenal).

A **hiperplasia lipoide congênita da suprarrenal** é causada por mutação no gene que codifica a **proteína regulatória esteroidogênica aguda (StAR)**, uma proteína que transporta o colesterol através da membrana mitocondrial externa. A síntese de esteroides suprarrenais e gonadais é afetada.

O **aldosteronismo primário**, ou **síndrome de Conn**, é causado por um tumor na zona glomerulosa que produz

excesso de aldosterona.

A *doença* **de Cushing** é causada por um tumor produtor de ACTH na adeno-hipófise, resultando em aumento da produção de esteroides corticais. A *síndrome* **de Cushing** é causada por um tumor funcional do córtex da suprarrenal, resultando na superprodução de aldosterona, glicocorticoides e andrógenos.

A **síndrome de Waterhouse-Friderichsen**, vista em crianças, é a destruição aguda da glândula suprarrenal por septicemia meningocócica.

A **doença de Addison** é a destruição crônica do córtex da suprarrenal por um processo autoimune ou tuberculose.

- A **medula da suprarrenal** consiste em duas populações celulares de **células cromafins produtoras de catecolaminas** ou neurônios pós-ganglionares simpáticos modificados: (1) **células produtoras de epinefrina** (80%) e (2) **células produtoras de norepinefrina** (20%).

 A epinefrina é armazenada em grânulos com centro denso excêntrico; os grânulos contendo norepinefrina são menores e ocupam um centro menos denso e central do que os grânulos contendo epinefrina.

 A **síntese das catecolaminas** inclui as seguintes etapas: **tirosina** é convertida em **DOPA**; DOPA é convertida em **dopamina**, que é transformada em **norepinefrina** armazenada em uma vesícula sob a forma de grânulo excêntrico. A norepinefrina sai do grânulo, entra no citoplasma e se torna **epinefrina** sob a influência da **feniletanolamina *N*-metiltransferase (PNMT)**. A síntese de PNMT é estimulada por glicocorticoides que chegam à medula da suprarrenal provenientes da zona fasciculada.

 A epinefrina entra em uma vesícula e forma um complexo com as **cromograninas** e é liberada para capilares fenestrados após a estimulação por um axônio colinérgico de um neurônio simpático pré-ganglionar na presença de cálcio. Em contraste com a medula da suprarrenal, as células do córtex da suprarrenal não armazenam hormônios esteroides em grânulos. O **ácido vanililmandélico** e a **metanefrina** são produtos metabólicos das catecolaminas. São usados clinicamente para determinar o nível de produção de catecolaminas.

- **A medula suprarrenal tem fornecimento sanguíneo duplo:** (1) **os vasos sanguíneos do plexo capsular irrigam as três zonas do córtex**. Os capilares fenestrados passam por entre as células da zona glomerulosa e da zona fasciculada, e formam uma rede capilar na zona reticulada antes de entrarem na medula. Os capilares medulares coletam aldosterona, cortisol e esteroides sexuais, que são drenados pela veia central da medula; (2) a **artéria medular** (derivada da artéria suprarrenal inferior) **entra no córtex e leva sangue somente para a medula sem ramificação no córtex da suprarrenal**. Não há veias nem vasos linfáticos no córtex da suprarrenal.

- **Pâncreas endócrino**. O pâncreas tem duas porções: (1) **pâncreas exócrino**, formado por ácinos serosos envolvidos na produção de enzimas transportadas ao duodeno; e (2) **pâncreas endócrino**, formado pelas **ilhotas de Langerhans**.

 As ilhotas de Langerhans são formadas por dois componentes: (1) as **células endócrinas A (células α), B (células β), D (células δ) e células F**, cada uma secretando um único hormônio; e (2) um **componente vascular**, o **sistema insuloacinar**, que permite ação local do hormônio no pâncreas exócrino.

 As células A secretam o **glucagon** (que aumenta os níveis de glicose no sangue), as células B secretam a **insulina** (que aumenta o transporte de glicose para as células, tais como os hepatócitos e as células musculares esqueléticas e cardíacas), as células D secretam a **gastrina** (que estimula a produção de HCl pelas células parietais no estômago) e a **somatostatina** (a qual inibe a liberação de insulina e glucagon, e a secreção de HCl pelas células parietais), e as

células F produzem o **polipeptídeo pancreático** (que inibe a secreção de somatostatina e a secreção de enzimas pancreáticas).

A secreção de insulina é estimulada por um influxo de Ca^{2+} para as células B através de canais de Ca^{2+} controlados por voltagem. Ocorre influxo de Ca^{2+} quando o **canal de potássio sensível ao trifosfato de adenosina (ATP) (K_{ATP})** se fecha e o K^+ se acumula no citoplasma. Mutações no gene do *receptor da sulfonilureia* (*Sur1*) e no gene do canal *retificador de entrada* K^+ (*Kir6.2*), componentes do canal K_{ATP}, são observadas em pacientes com **diabetes *mellitus* neonatal**.

O **diabetes** caracteriza-se por **hiperglicemia, poliúria e polidipsia**.

O **diabetes do tipo 1** (também conhecido como **diabetes juvenil**) é determinado por autoimunidade, infecção viral e toxinas químicas que afetam as células B produtoras de insulina. Há falta de insulina no diabetes do tipo 1.

O **diabetes do tipo 2** é causado por predisposição genética. Os níveis de insulina são insuficientes com relação aos níveis de glicose. Além disso, os tecidos diminuem sua sensibilidade à insulina **(resistência à insulina)**. O diabetes crônico afeta o sistema vascular. A aterosclerose da aorta e dos grandes e médios vasos leva a infartos do miocárdio e do cérebro e à gangrena das extremidades inferiores. Os capilares também são afetados. Retinopatia, catarata e glaucoma podem causar cegueira total. A glomerulopatia **(lesão de Kimmelstiel-Wilson)** consiste em espessamento da lâmina basal dos capilares glomerulares e proliferação das células mesangiais, afetando a filtração glomerular dos rins.

PARTE VI
SISTEMAS DE ÓRGÃOS: SISTEMA GENITAL

20.

ESPERMATOGÊNESE

O sistema genital masculino é responsável (1) pela contínua produção, nutrição e armazenamento temporário de gametas masculinos haploides (**espermatozoides**) e (2) pela síntese e secreção dos hormônios sexuais masculinos (**andrógenos**).

O sistema genital masculino é constituído: (1) pelos **testículos**, que produzem os espermatozoides e sintetizam e secretam andrógenos; (2) pelas vias espermáticas, representadas pelos **epidídimos, ductos deferentes, ductos ejaculatórios** e **uretra masculina**, os quais formam o sistema de ductos responsáveis pelo transporte de espermatozoides ao exterior; (3) pelas glândulas acessórias, representadas pelas **vesículas seminais**, a **próstata** e as **glândulas bulbouretrais** de Cowper, cujas secreções formam a maior parte do sêmen e fornecem nutrientes aos espermatozoides ejaculados; e (4) pelo **pênis**, órgão copulador, formado por tecido erétil.

Os testículos, o epidídimo e a parte inicial do ducto deferente estão localizados no **saco escrotal**, uma bolsa revestida por pele delgada que envolve uma cavidade revestida por mesotélio — a **túnica vaginal**.

OS TESTÍCULOS

Os testículos são órgãos pares localizados no saco escrotal, fora da cavidade abdominal. Essa localização possibilita a manutenção dos testículos a uma temperatura a 2 a 3°C abaixo da temperatura corporal. Uma temperatura de 34 a 35°C é essencial para a **espermatogênese** normal.

A superfície posterior dos testículos adulto está associada ao epidídimo. Tanto os testículos como o epidídimo ficam suspensos no escroto pelo **funículo** (ou **cordão**) **espermático**, o qual contém o **ducto deferente**, a **artéria espermática** e os **plexos vasculares venoso** e **linfático**.

Os testículos são envoltos pela **túnica albugínea**, a qual se torna espessada posteriormente para formar o **mediastino** testicular, onde está localizada a rede testicular (ou ***rete testis***) (Fig. 20-1). Septos fibrosos do mediastino se projetam para o parênquima testicular, dividindo o tecido em 250 a 300 **lóbulos**. Cada lóbulo contém um a quatro **túbulos seminíferos**.

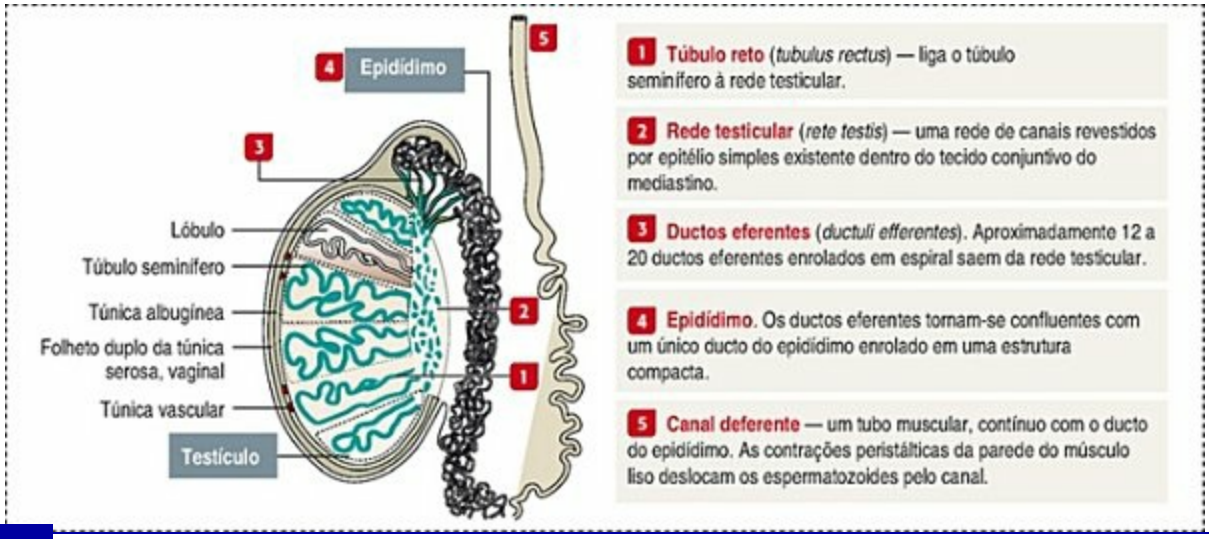


Figura 20-1 Testículos, epidídimo e canal deferente

Cada túbulo seminífero tem cerca de 150 μm de diâmetro e 80 cm de comprimento, apresentando formato de U com as duas extremidades abertas na **rede testicular**. A rede testicular é uma rede de canais que coleta os produtos do **epitélio seminífero** (espermatozoides, proteínas de secreção e íons).

O túbulo seminífero (Fig. 20-2) possui um lúmen central e é revestido por epitélio seminífero especializado contendo **duas populações distintas de células**: (1) as **células de Sertoli somáticas** e (2) as **células espermatogênicas** (espermatogônias, espermatócitos e espermátides).

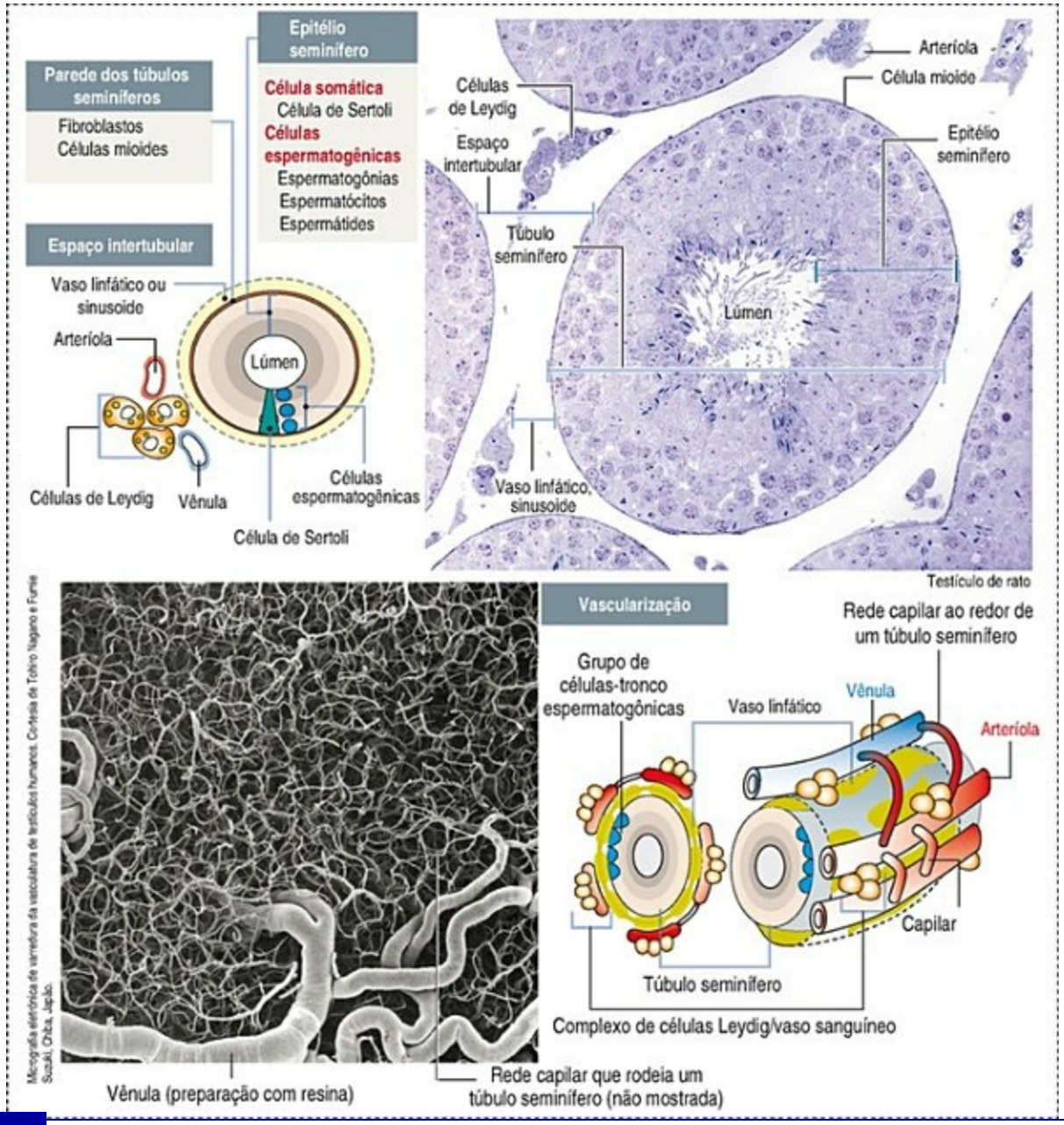


Figura 20-2 Organização geral dos túbulos seminíferos

O epitélio seminífero é rodeado por uma **membrana basal** e o restante da parede do túbulo seminífero é formada por **fibras colágenas**, **fibroblastos** e **células mioides contráteis**. As células mioides são responsáveis pela **atividade contrátil rítmica** que impulsiona os **espermatozoides imóveis** para a rede testicular. Os espermatozoides adquirem motilidade para a frente após terem passado pelo ducto do epidídimo.

O espaço entre os túbulos seminíferos é ocupado por grande quantidade de vasos sanguíneos (arteríolas, capilares e vênulas) e vasos linfáticos que circundam cada túbulo seminífero, além de agregados de **células de Leydig** produtoras de andrógenos bem próximo ao sistema linfático e à circulação sanguínea (Fig. 20-2). A estrutura histológica geral dos testículos é mostrada na Figura 20-3.

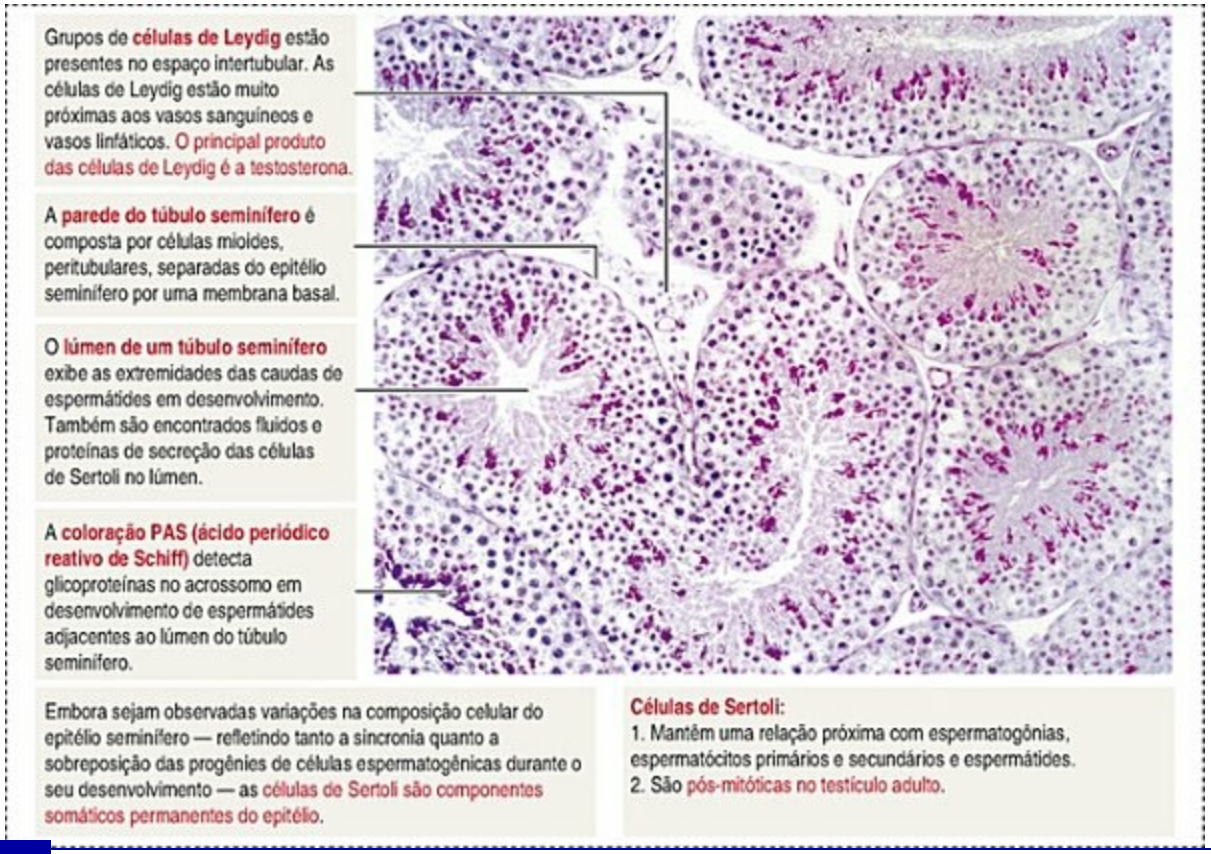


Figura 20-3 Estrutura histológica geral dos testículos

Epitélio seminífero

O epitélio seminífero pode ser classificado como um epitélio estratificado com características bastante incomuns, as quais não são encontradas em nenhum outro epitélio estratificado no corpo. Nesse epitélio estratificado, as células de Sertoli, de formato cilíndrico, interagem com espermatogônias que se dividem mitoticamente, espermatócitos que se dividem por meiose e uma população haploide de espermátides submetidas a um processo de diferenciação chamado **espermiogênese**.

A Figura 20-4 ilustra aspectos importantes de um ciclo espermatogênico de mamífero.

1. Uma **pré-espermatogônia** (também chamada de **gonócito**), derivada de uma célula germinativa primordial no testículo fetal, divide-se por mitose na puberdade, gerando duas células filhas. **Uma célula filha inicia um ciclo espermatogênico. A outra célula filha torna-se célula-tronco, com capacidade para autorrenovação e capaz de iniciar logo outro ciclo espermatogênico.** Vimos, no Capítulo 3, Sinalização Celular, que as células-tronco podem se autorrenovar e dar origem a outra célula-tronco ou a uma célula que entre numa via de diferenciação terminal. A mesma regra se aplica às pré-espermatogônias.
2. Após a divisão celular, todas as **células espermatogênicas continuam interconectadas por pontes** intercelulares, porque a citocinese é incompleta.

3. As espermatogônias, os espermatócitos e as espermátides completam sua sequência de proliferação e diferenciação de maneira cronológica. **Os grupos de células espermatogênicas proliferam e se diferenciam de maneira sincrônica.**
4. As células-tronco iniciam, periodicamente, ciclos celulares espermatogênicos que asseguram a produção contínua de espermatozoides. Estudaremos posteriormente como os ciclos de células espermatogênicas se sobrepõem em um segmento do túbulo seminífero e geram combinações constantes de células espermatogênicas chamadas **associações celulares**.
5. As células de Sertoli representam uma população celular somática estável. Elas facilitam o deslocamento de células espermatogênicas em diferenciação da periferia do túbulo seminífero e para o lúmen tubular.

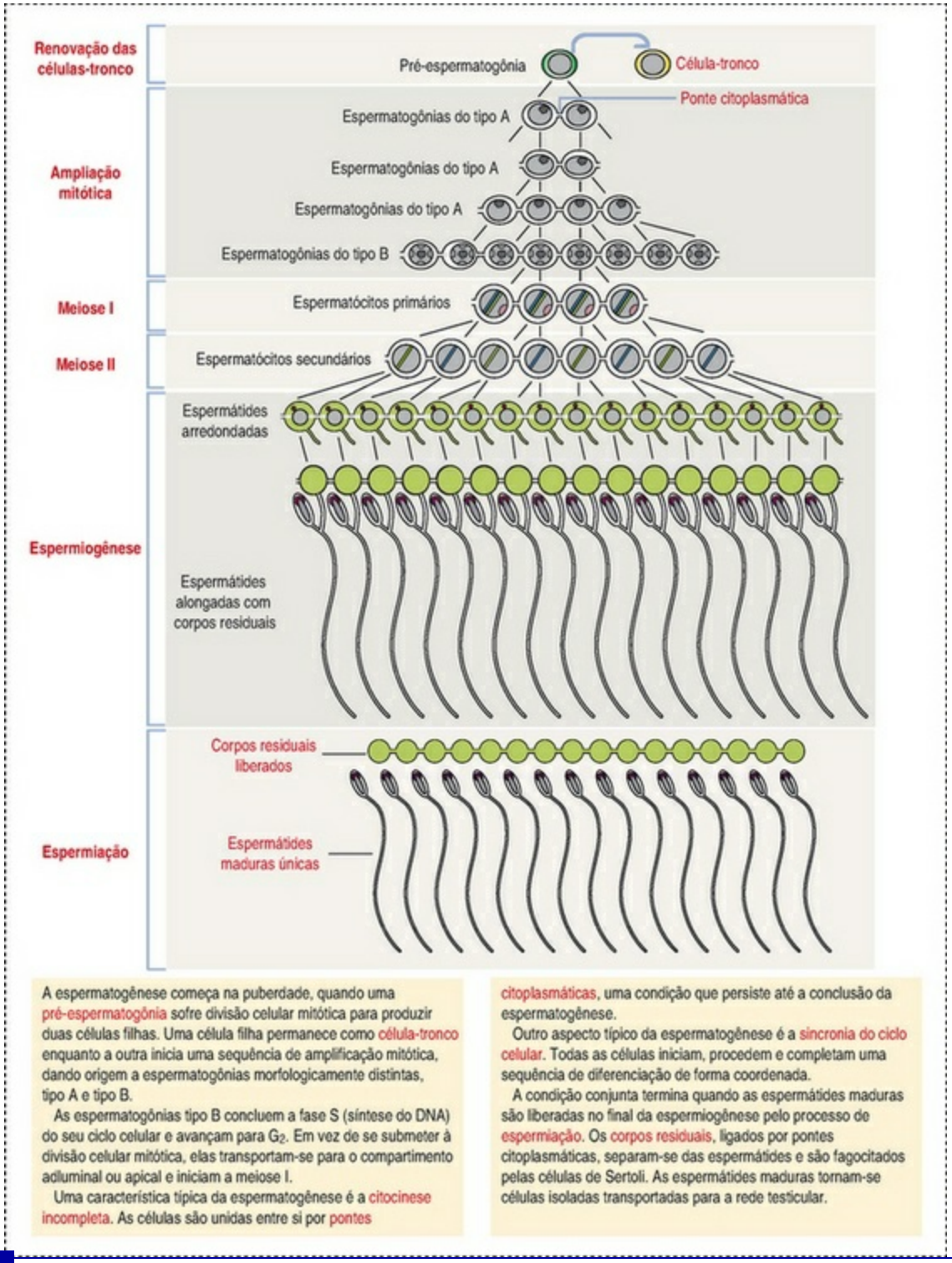


Figura 20-4 Linhas gerais do ciclo espermatogênico

Células de Sertoli

As células de Sertoli são o tipo celular predominante do epitélio seminífero até a **puberdade**. Após a puberdade, elas representam cerca de 10% das células que revestem os túbulos seminíferos. Em idosos do sexo masculino, quando a população de células espermatogênicas diminui, as células de Sertoli novamente se tornam o principal componente do epitélio.

As células de Sertoli são células cilíndricas que se estendem da lâmina basal até o

lúmen do túbulo seminífero (Fig. 20-5). Elas atuam como **células de ligação** entre o espaço intertubular e o lúmen do túbulo seminífero.

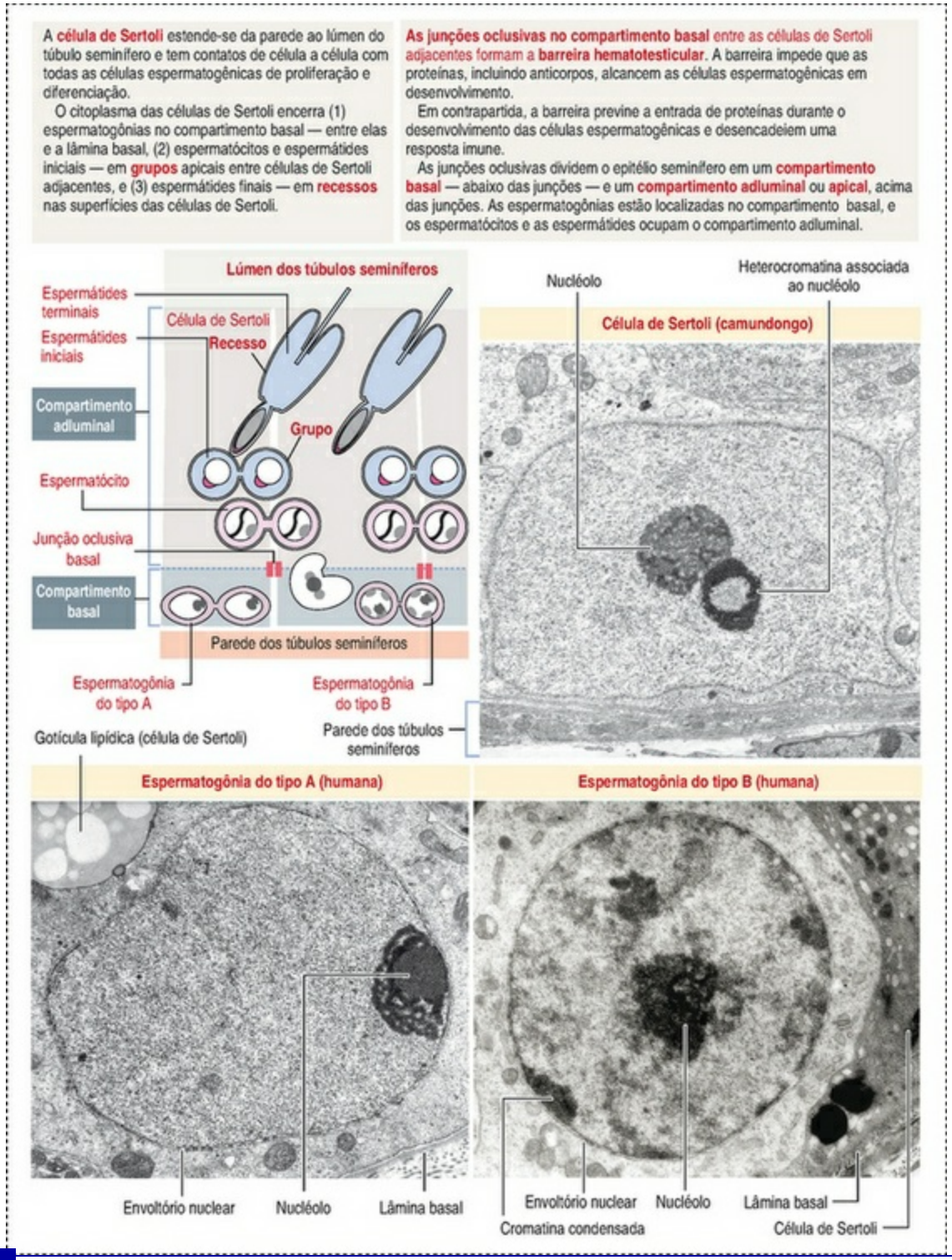


Figura 20-5 Compartimentos do epitélio seminífero basal e apical

A membrana plasmática nas superfícies apical e lateral das células de Sertoli apresenta contorno irregular porque elas formam **recessos** para abrigar as células espermatogênicas em desenvolvimento.

O **núcleo** apresenta **indentações** e um **grande nucléolo** com **massas de heterocromatina** associadas. O citoplasma contém retículo endoplasmático liso e

rugoso, mitocôndrias, lisossomas, gotículas lipídicas, extenso Aparelho de Golgi e um rico citoesqueleto (vimentina, actina e microtúbulos).

Em seu domínio **basolateral**, as células de Sertoli formam **junções oclusivas** com as células de Sertoli adjacentes.

As junções oclusivas basolaterais (1) subdividem o epitélio seminífero em um **compartimento basal** e um **compartimento adluminal** ou **apical** (Fig. 20-5) e (2) são os componentes determinantes da chamada **barreira hematotesticular**, a qual protege os espermatócitos e espermátides em desenvolvimento de reações autoimunes.

As **funções** das células de Sertoli são (1) sustentar, proteger e nutrir as células espermatogênicas em desenvolvimento; (2) eliminar por **fagocitose** as partes celulares em excesso, os chamados **corpos residuais**, descartados pelas espermátides ao final da **espermiogênese**; (3) facilitar a liberação de espermátides maduras para o lúmen do túbulo seminífero por contração mediada pela actina, um processo chamado **espermiação**; e (4) secretar um fluido rico em proteínas e íons para o lúmen dos túbulos seminíferos.

As células de Sertoli respondem à estimulação pelo **hormônio folículo estimulante** (**FSH**). O FSH regula a síntese e a secreção da **proteína de ligação ao andrógeno** (**ABP**, ***androgen-binding protein***).

A ABP é uma proteína de secreção com alta afinidade de ligação pelos andrógenos **testosterona** e **di-hidrotestosterona**. O complexo andrógeno-ABP, cuja função é desconhecida até o momento, é transportado aos segmentos proximais do epidídimo (Fig. 20-16).

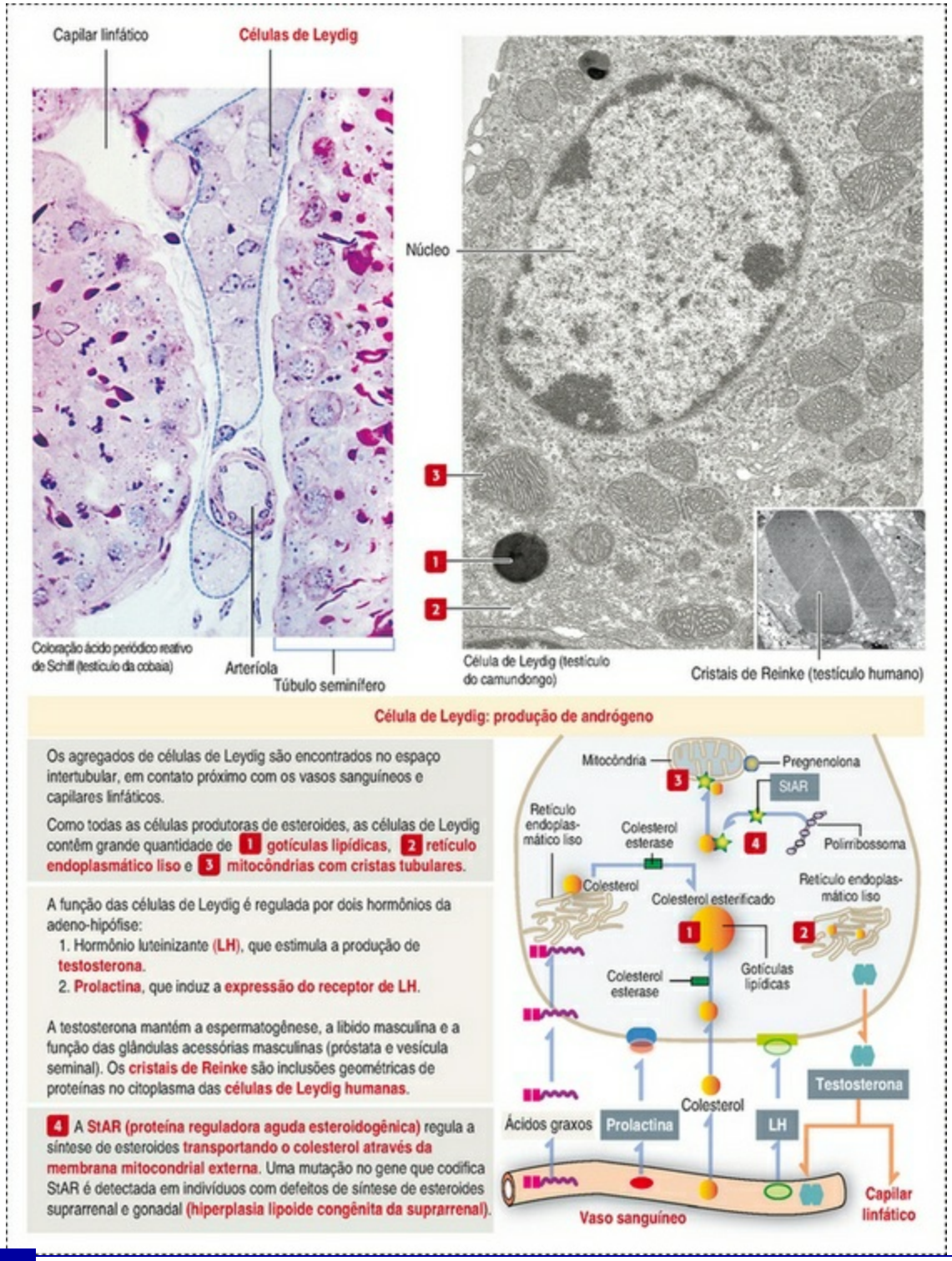


Figura 20-16 Célula de Leydig: célula produtora de andrógenos nos testículos

Observe que, embora tanto a ABP como o receptor para andrógenos tenham afinidade de ligação pelos andrógenos, eles são proteínas distintas. A ABP é uma proteína de secreção, enquanto o receptor de andrógenos é uma proteína citoplasmática e nuclear.

As células de Sertoli secretam as subunidades (α e β) proteicas da **inibina** e da **ativina.** A inibina (um heterodímero αβ) exerce ***feedback* negativo** sobre o fator de liberação de gonadotrofinas pelo hipotálamo e sobre a liberação de FSH pela hipófise anterior. A **ativina** (um **homodímero** αα ou ββ) exerce ***feedback* positivo** sobre a liberação de FSH (Cap. 18, Sistema Neuroendócrino).

Após a puberdade, as células de Sertoli são estáveis sob o ponto de vista mitótico. Não se observa nenhuma divisão mitótica das células de Sertoli nos testículos do adulto.

Espermatogônias

As espermatogônias são células espermatogênicas diploides que se encontram **diretamente em contato com a lâmina basal** no compartimento basal (Figs. 20-5 a 20-7). Elas estão localizadas abaixo das junções oclusivas entre as células de Sertoli e, portanto, **fora** da barreira hematotesticular.

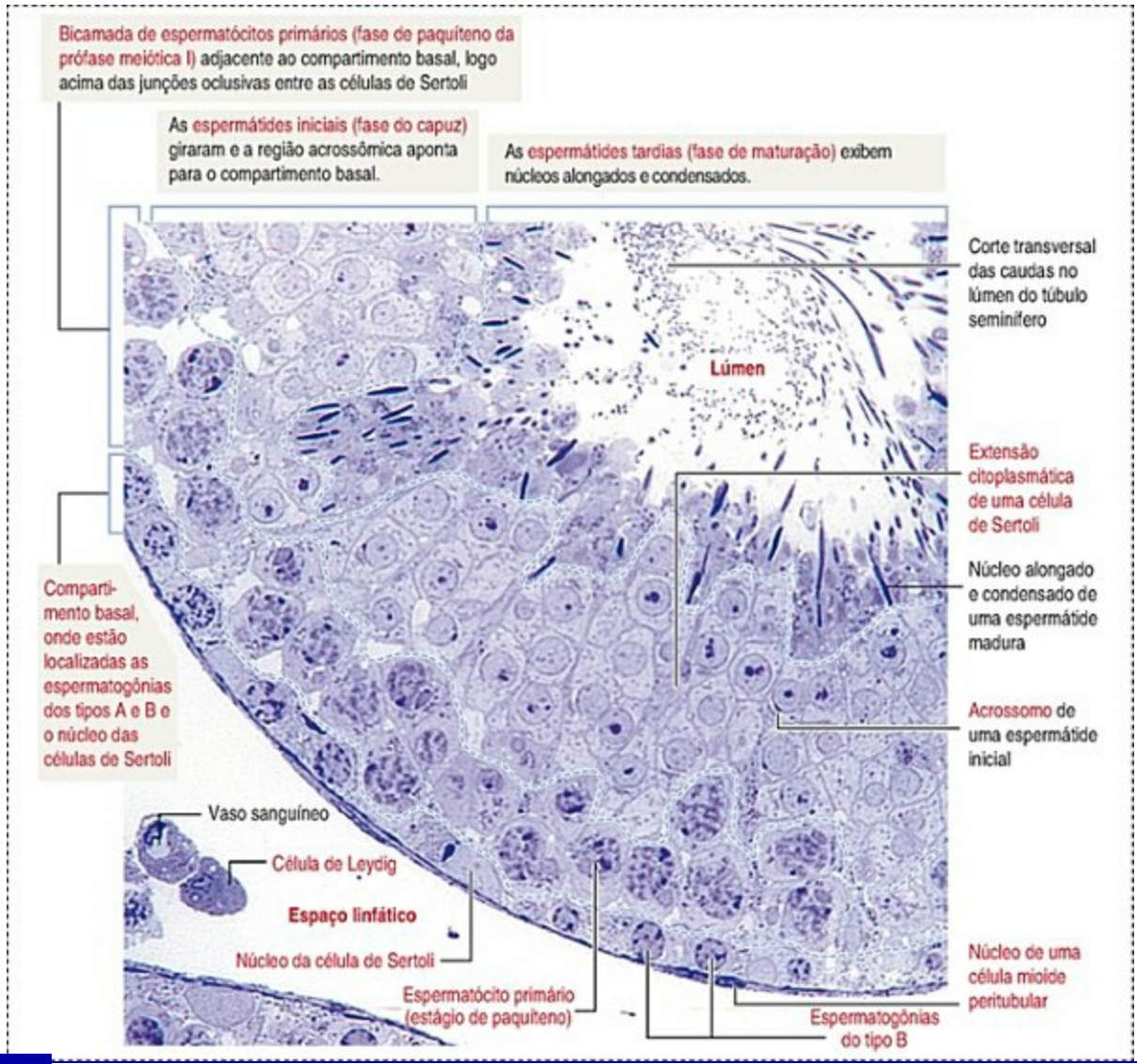


Figura 20-6 Identificação das células seminíferas

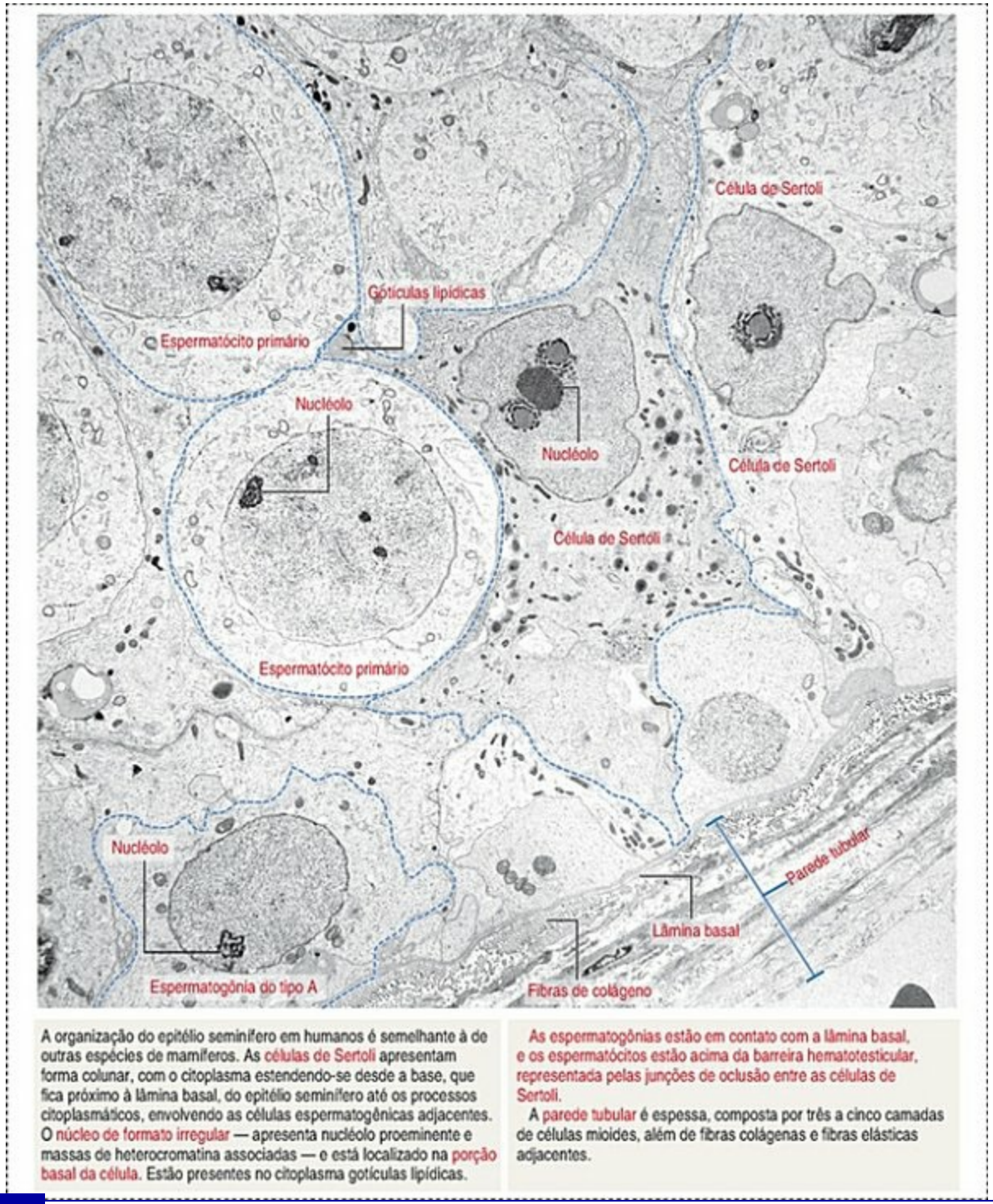


Figura 20-7 Epitélio seminífero humano

As espermatogônias derivam das **células-tronco espermatogônicas** e sofrem sucessivos ciclos de divisões celulares mitóticas que começam na **puberdade**.

Dois tipos morfológicos de espermatogônias podem ser observados:

1. As **espermatogônias do tipo A** apresentam núcleo oval eucromático e nucléolo fixado ao envoltório nuclear (Figs. 20-5 e 20-7). São observadas subclasses de espermatogônias do tipo A (com núcleo escuro, a chamada **espermatogônia A escura**, e com núcleo mais claro, a chamada **espermatogônia A pálida**) no testículo humano.

2. As **espermatogônias do tipo B** têm núcleo arredondado, massas de heterocromatina fixadas ao envoltório nuclear e nucléolo central (Fig. 20-5).

As **células-tronco espermatogônicas** têm implicações importantes para a fertilidade masculina. Elas são relativamente quiescentes (em repouso, indiferenciadas) e resistentes à radiação e à quimioterapia para câncer. As espermatogônias que se dividem por mitose, os espermatócitos que se dividem por meiose e as espermátides que se diferenciam são sensíveis à radiação e à quimioterapia para câncer. Após a suspensão da radioterapia ou quimioterapia contra o câncer, as células-tronco espermatogônicas podem restabelecer o processo espermatogênico. As células de Sertoli são altamente resistentes a essas terapias.

Espermatócitos

As espermatogônias tipo B entram na prófase meiótica **imediatamente após completarem a última fase S** (**síntese de DNA**). Este último ciclo de atividade sintética maior de DNA no tempo de vida das células espermatogênicas determina que um espermatócito primário que inicia a prófase I da meiose terá **duas vezes a quantidade de DNA de uma espermatogônia**. O espermatócito primário tem um valor de DNA de 4C, no qual 1C é igual a cerca de 1,5 pg de DNA por célula.

Os espermatócitos dividem-se por **duas divisões celulares meióticas sucessivas** (Fig. 20-8) e estão localizados no **compartimento adluminal** ou **apical** do epitélio seminífero, pouco acima das junções oclusivas entre as células de Sertoli. Portanto, a meiose ocorre em células que se encontram no interior de área com barreira hematotesticular.

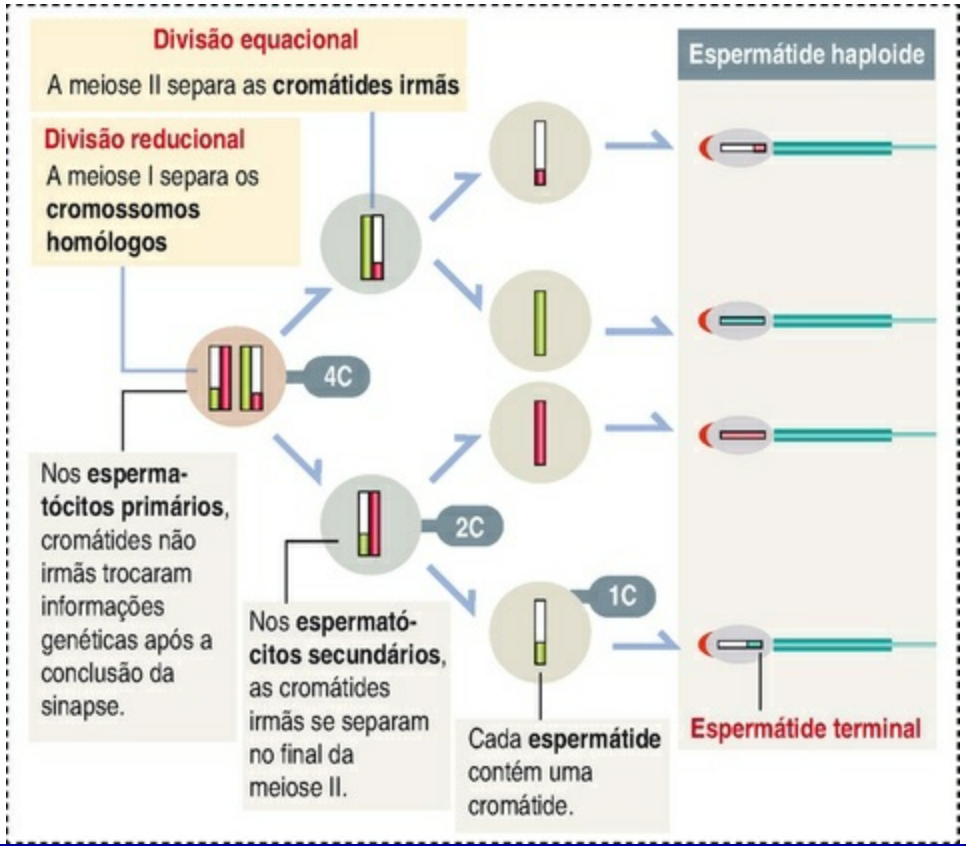


Figura 20-8 Meiose no homem

Um **espermatócito primário** sofre a primeira divisão meiótica (ou **divisão reducional**) sem síntese de DNA significativa (ocorre apenas reparo do DNA) para produzir dois **espermatócitos secundários**. Os espermatócitos secundários sofrem rapidamente a segunda divisão meiótica (ou **divisão equacional**). Cada espermatócito secundário forma duas espermátides que amadurecem sem sofrer divisões celulares subsequentes em espermatozoides.

Ao final da primeira divisão meiótica, o conteúdo original 4C do DNA de um espermatócito primário está reduzido a 2C em um espermatócito secundário. Ao final da segunda divisão meiótica, o conteúdo 2C do DNA fica reduzido a 1C. As espermátides resultantes são as espermátides haploides, e iniciam um complexo processo de diferenciação chamado **espermiogênese**.

Em razão de a primeira divisão meiótica ser um processo longo (dias) e a segunda divisão meiótica ser muito curta (minutos), os espermatócitos primários são as células observadas em maior quantidade no epitélio seminífero. Para fins de comparação, a Figura 20-9 ilustra o processo meiótico do gameta feminino, que é iniciado no ovário durante o desenvolvimento fetal (Cap. 23, Fertilização, Placentação e Lactação).

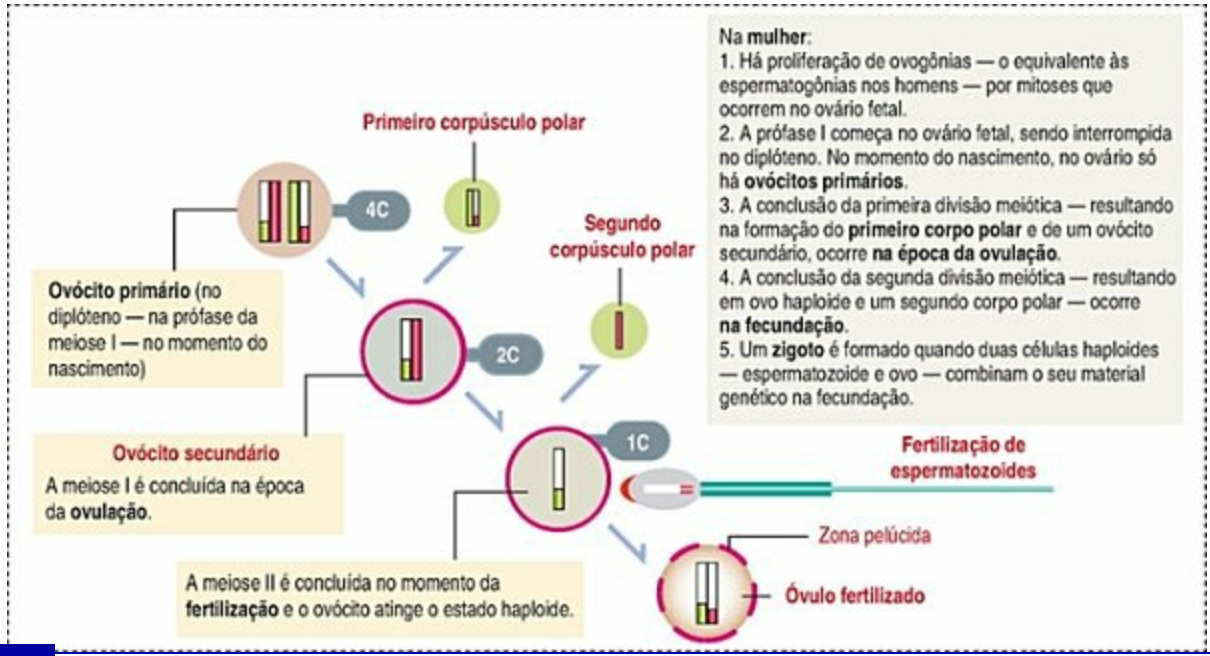


Figura 20-9 Meiose na mulher

Meiose

Após a última divisão mitótica das espermatogônias tipo B, as células filhas resultantes sintetizam DNA (fase S), avançam à fase G_2 e começam a primeira divisão meiótica com conteúdo 4C de DNA. A primeira divisão meiótica caracteriza-se por uma **prófase longa** que dura cerca de 10 dias.

Os **subestágios da prófase** da **primeira divisão meiótica** são os de **leptóteno** (do grego *leptos*, delgado; e *nema*, filamento), **zigóteno** (do grego *zygón*, par ou parelha), **paquíteno** (do grego *pachýs*, grosso), **diplóteno** (do grego *diplóos*, duplo) e **diacinese** (do grego *dia*, através; e *cinesis*, movimento) (Figs. 20-10 e 20-11).

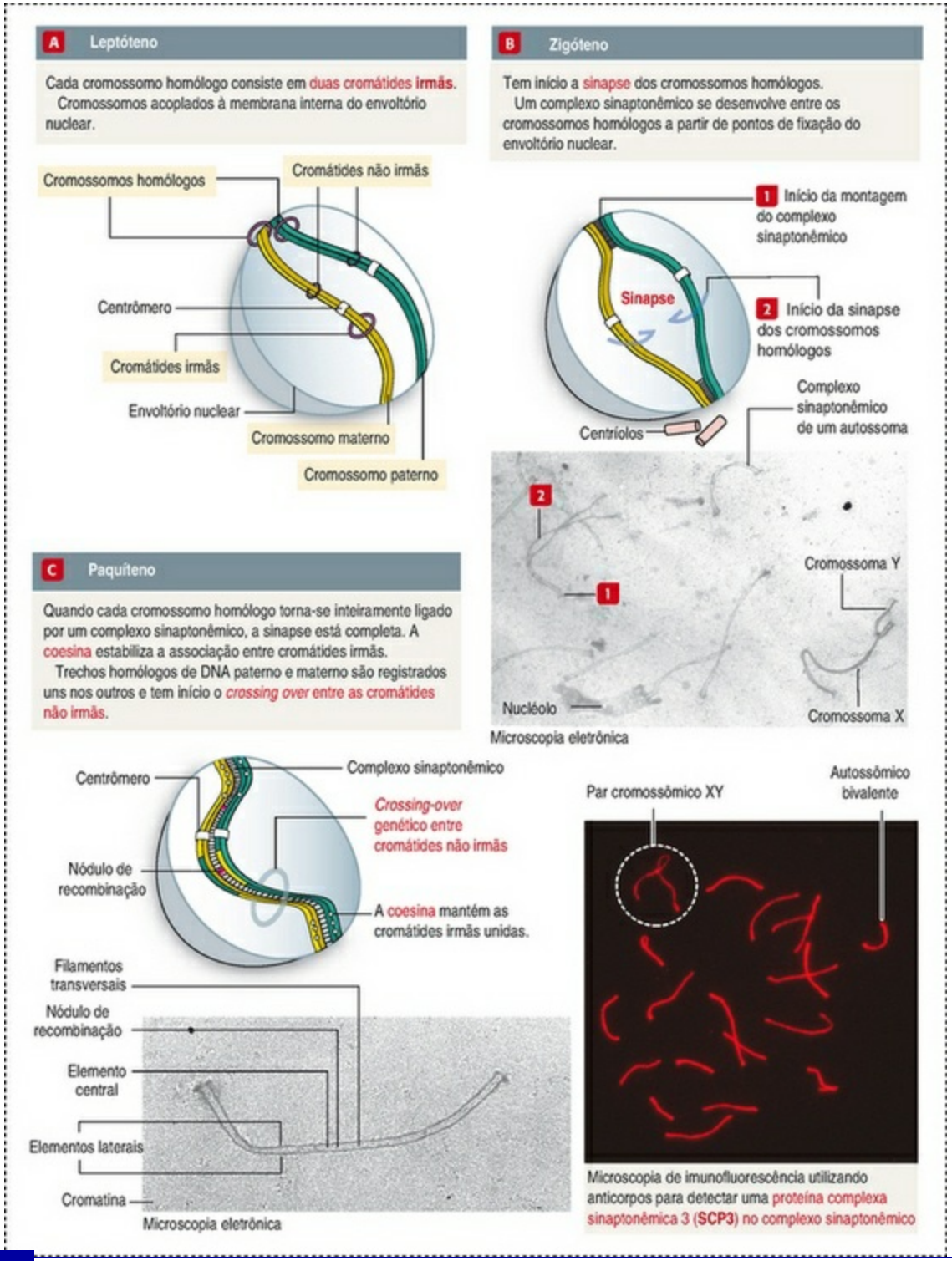


Figura 20-10 Primeira divisão meiótica (estágio da prófase): de leptóteno a paquíteno

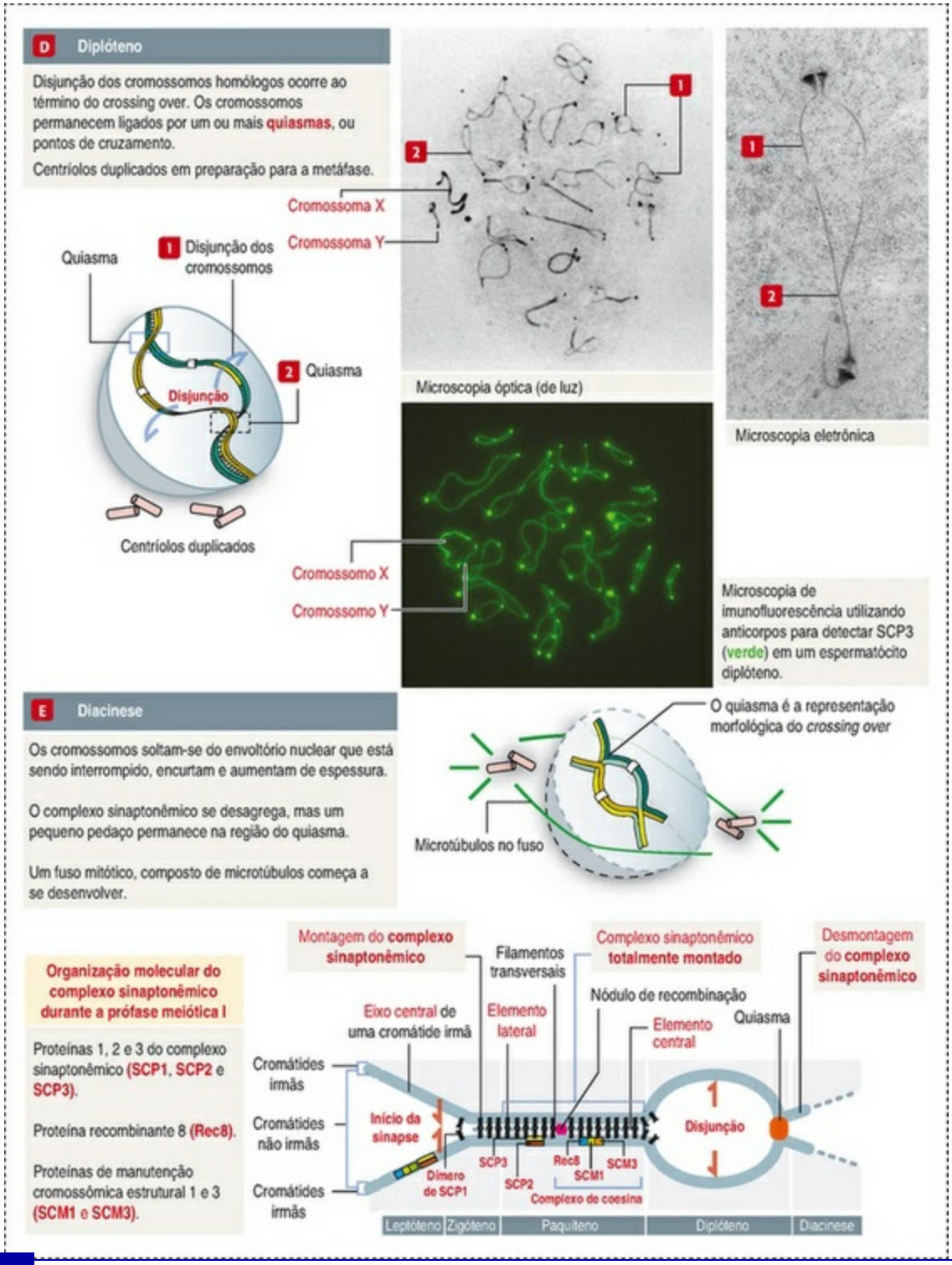


Figura 20-11 Primeira divisão meiótica (estágio da prófase): de diplóteno a diacinese

Esses subestágios se caracterizam por quatro eventos principais: (1) a formação de um **complexo sinaptonêmico** (Quadro 20-A) durante os estágios de zigóteno-paquíteno para facilitar o pareamento ou **sinapse** de cromossomos homólogos (autossomos e cromossomos sexuais X e Y); (2) o pareamento dos cromossomos homólogos (**sinapse**); (3) o ***crossing over*** (a troca de informação genética entre **cromátides não irmãs** de cromossomo homólogos); e (4) a **disjunção** (separação dos cromossomos homólogos pareados).

Quadro 20-A Complexo sinaptonêmico

- A função do complexo sinaptonêmico é facilitar a **sinapse** de cromossomos homólogos através da estabilização de seu alinhamento e associação axiais.
- As cromátides irmãs são mantidas em íntimo contato pelo **complexo proteico da coesina**.
- A separação entre cromossomos homólogos em sinapse é de 100 nm.
- Um complexo sinaptonêmico consiste em **dois elementos laterais** (intimamente associados às alças cromossômicas de cromatina) e um **elemento central**.
- Os **elementos laterais** são formados pelo **complexo proteico da coesina** (proteínas Rec8, SCM1 e SCM3), SCP2 e SCP3 (**SCP** representa proteína do complexo sinaptonêmico).
- Os elementos laterais são unidos por **dímeros SCP1** fibrosos transversos, cujas regiões globulares terminais se sobrepõem no centro do complexo sinaptonêmico para formar o **elemento central**.
- **Nódulos de recombinação** estão presentes ao longo do complexo sinaptonêmico durante o paquíteno. Eles representam locais onde ocorrerá recombinação genética entre cromátides não irmãs (a chamada **troca recíproca**).

Após essa prófase prolongada, **pares de cromátides irmãs** passam por metáfase, anáfase e telófase, e são separadas em células filhas — os **espermatócitos secundários**.

Durante a segunda divisão meiótica, a prófase, a metáfase, a anáfase e a telófase separam as **cromátides irmãs** em células filhas — as **espermátides**.

No sexo feminino (Fig. 20-9), um **ovócito primário** (com conteúdo 4C de DNA) completa a primeira divisão meiótica na **ovulação** para produzir um **ovócito secundário** (conteúdo de 2C de DNA) e o **primeiro corpúsculo polar**. **Quando ocorre a fertilização**, o ovócito secundário completa a segunda divisão meiótica, chegando ao estado haploide (conteúdo 1C de DNA) e é gerado um **segundo corpúsculo polar**.

As três **consequências** mais importantes **da meiose** são: (1) espermatozoides e ovócitos contêm somente um representante de cada par homólogo de cromossomas; (2) os cromossomos materno e paterno são ordenados ao acaso; (3) o *crossing over* aumenta a variação genética.

Espermátides

As espermátides haploides estão localizadas no **compartimento adluminal** ou **apical**, nas proximidades do lúmen dos túbulos seminíferos. Há dois tipos principais de espermátides: (1) **espermátides arredondadas** ou **iniciais**, abrigadas em **nichos** no citoplasma das células de Sertoli e (2) **espermátides alongadas** ou **finais**, abrigadas em **recessos**, invaginações profundas, no citoplasma apical da célula de Sertoli.

As espermátides estão envolvidas em um processo celular altamente diferenciado designado **espermiogênese**. A **espermiogênese é a última fase da espermatogênese**. Espermátides maduras são liberadas no lúmen dos túbulos seminíferos por um processo chamado **espermiação**. A espermiação envolve forças contráteis do citoesqueleto

geradas na região apical do ectoplasma das células de Sertoli.

Quatro eventos principais caracterizam a espermiogênese (Figs. 20-12 e 20-13):

1. O **desenvolvimento do flagelo**. O flagelo desenvolve-se a partir do **centríolo distal**. O **centríolo proximal e a matriz pericentriolar** dão origem a uma estrutura chamada **peça de conexão ou colo**, que liga a cabeça à cauda do espermatozoide.

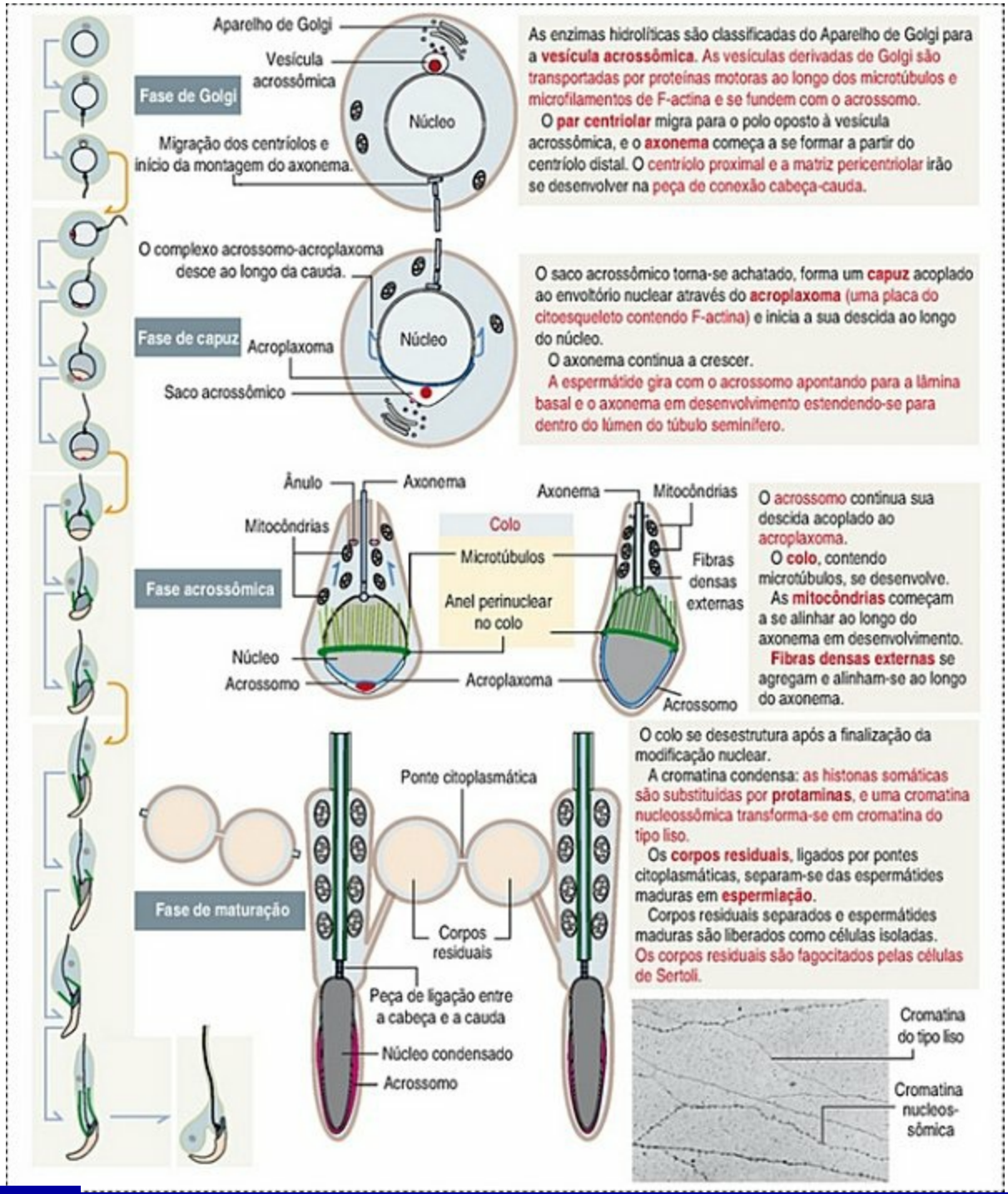


Figura 20-12 Espermiogênese

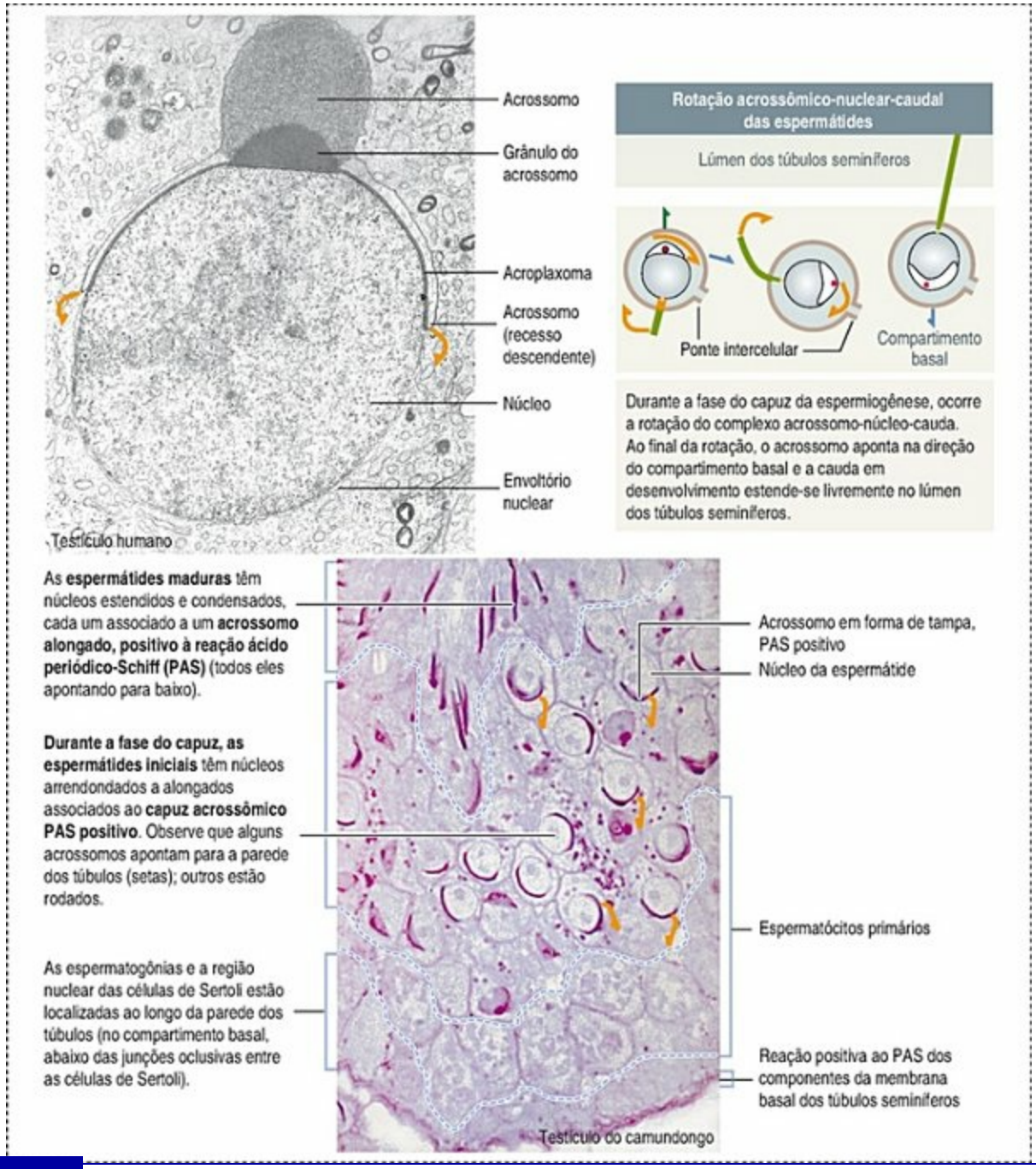


Figura 20-13 Espermiogênese

O flagelo do espermatozoide é uma estrutura complexa. Ele é formado pelo **axonema** (nove duplas de microtúbulos numa disposição concêntrica em relação a um par central — disposição 9 + 2), cercado por **mitocôndrias** que formam uma bainha helicoidal em torno do **segmento proximal da cauda** (chamada de **peça intermediária**) e por **fibras densas externas**. O **segmento distal da cauda**, chamado de **peça principal**, consiste no axonema cercado pelas **fibras densas externas**, um par de **costelas** e uma **bainha fibrosa**. Uma estrutura denominada **ânulo**, que contém a proteína **septina 4**, demarca a transição da peça intermediária para a peça principal da cauda do espermatozoide (Fig. 20-14). A falta de septina 4 causa esterilidade masculina.

2. **Desenvolvimento do acrossomo**. Essa etapa consiste na síntese progressiva e

armazenamento de enzimas hidrolíticas no **saco acrossômico**. O saco acrossômico encontra-se aderido ao envoltório nuclear pela **acroplaxoma**, uma placa formada por elementos do citoesqueleto que contém actina F e filamentos intermediários formados por queratina 5.

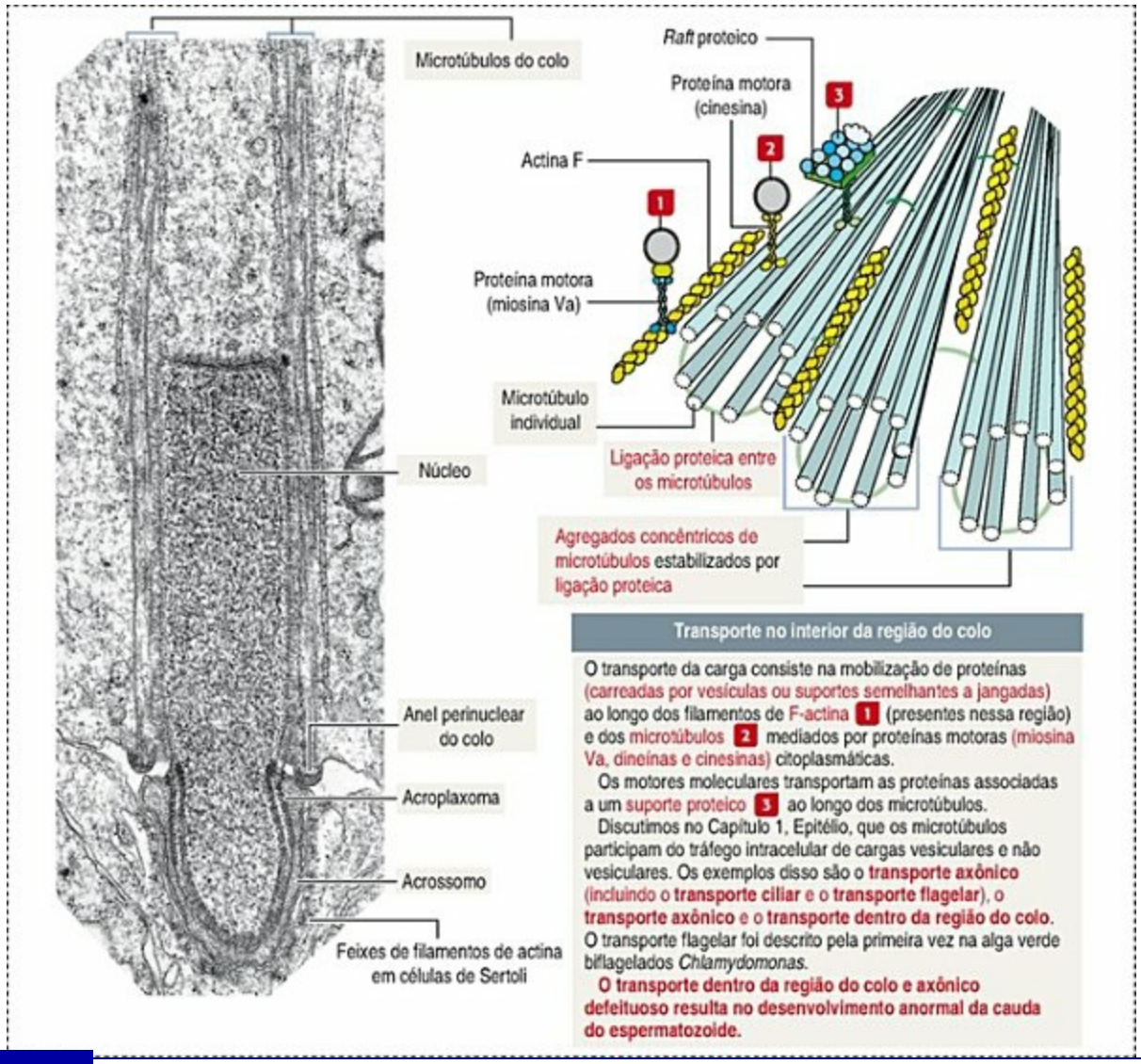


Figura 20-14 Região do colo e o transporte no seu interior

O desenvolvimento do acrossomo consiste em quatro fases sequenciais: a **fase de Golgi**, a **fase de capuz**, a **fase acrossômica** e a **fase de maturação** (Figs. 20-12 e 20-13). O acrossomo é necessário para a fertilização.

3. **Desenvolvimento do colo ou peça de conexão cabeça-cauda**. O colo consiste em um anel perinuclear e microtúbulos (Figs. 20-12 e 20-14 e **Quadro 20-B**). O anel perinuclear é adjacente ao acroplaxoma. O colo organiza-se logo após o início do desenvolvimento do axonema e se desorganiza quando o alongamento e a condensação do núcleo da espermátide estão quase completos.
4. **Condensação nuclear**. A condensação nuclear ocorre quando histonas somáticas são substituídas por **protaminas ricas em arginina e lisina**. Após a mudança somática

de histonas para protaminas, os nucleossomas desaparecem e fibras lisas de cromatina se associam lado a lado para condensar o material nuclear. Não há transcrição significativa de RNA após a fase de maturação da espermiogênese.

Quadro 20-B Transporte no interior do colo

- Na região do colo há uma **estrutura transitória formada por microtúbulos** que ocupa posição perinuclear durante o alongamento e a condensação do núcleo da espermátide.
- Os microtúbulos são o principal componente. Eles são formados pela polimerização de dímeros de tubulina com modificações pós-traducionais (tais como a acetilação). Microfilamentos de actina F, alinhados ao longo do microtúbulos, estão presentes em extensão menor.
- Nessa região estão presentes moléculas envolvidas no **transporte entre o núcleo e o citoplasma** (como Ran-GTPase; consulte o Cap. 1, Epitélio, Fig. 1-39), o proteassoma 26S e **motores moleculares com base em microtúbulos e em actina F**.
- Moléculas direcionadas à região centriolar das espermátides e ao desenvolvimento da cauda se associam aos microtúbulos do colo. O transporte no interior dessa região parece essencial para a liberação de moléculas durante a espermiogênese.
- **Camundongos mutantes Tg737** apresentam um defeito no gene que expressa **Polaris/IFT88**, um componente do transporte em grande número de proteínas (*raft* proteico) mobilizadas por motores moleculares ao longo dos microtúbulos. Esse tipo de transporte está presente em camundongos normais, mas ausente em **mutantes Tg737, que têm defeitos nos cílios dos brônquios e desenvolvimento abortivo da cauda dos espermatozoides.**

Eventos na finalização da espermiogênese

Durante a fase final de maturação da espermátide (Fig. 20-12), **mitocôndrias** completam seu alinhamento ao longo do flagelo em desenvolvimento. O **núcleo** se alonga e se condensa, **e a peça de conexão, ou colo**, migra caudalmente. O processo de maturação se completa quando o núcleo adquire sua forma condensada e alongada final.

O **corpo residual**, um excesso de citoplasma proveniente da espermátide madura, é fagocitado pelas células de Sertoli ao final da espermiogênese quando ocorre a **espermiação** (liberação de espermátides maduras para o lúmen do túbulo seminífero). A **condensação nuclear**, que consiste na substituição de **histonas somáticas** por **protaminas** ricas em arginina e lisina, define a etapa final da espermiogênese. Essa substituição estabiliza e protege o DNA genômico dos espermatozoides.

Estrutura do espermatozoide

O espermatozoide maduro é formado por dois componentes (Fig. 20-15): a **cabeça** e a **cauda**. A **peça de conexão cabeça-cauda** liga a cabeça à cauda.

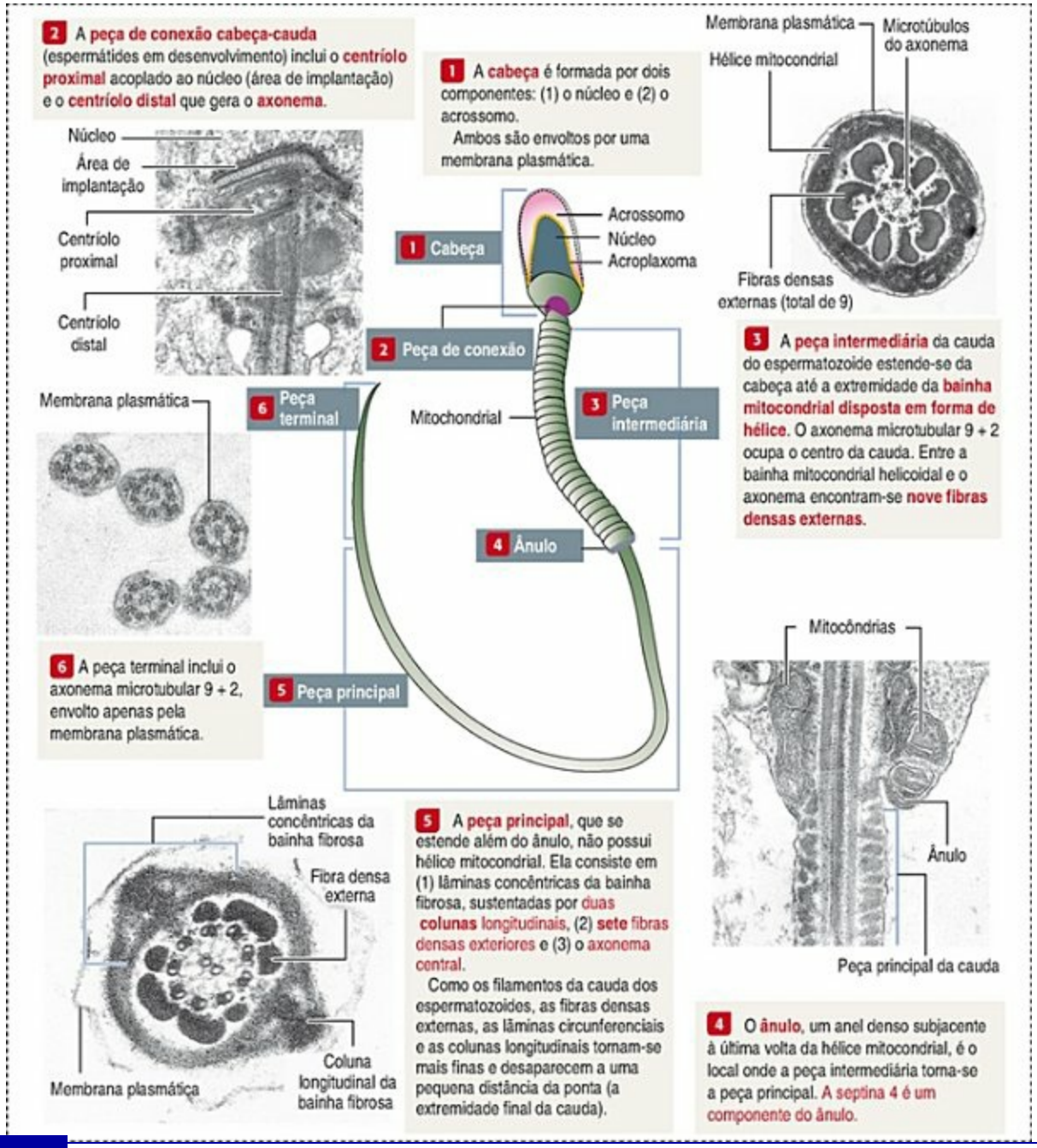


Figura 20-15 Estrutura do espermatozoide: componentes da cabeça e da cauda

A cauda é subdividida em três segmentos: **peça intermediária**, **peça principal** e **peça terminal**. A membrana plasmática envolve a região da cabeça e da cauda do espermatozoide.

A **cabeça** é composta do **núcleo** coberto pelo **acrossomo**. O **acroplaxoma**, uma placa do citoesqueleto contendo F-actina, prende o acrossomo ao envelope nuclear. O núcleo é uma estrutura plana condensada. O acrossomo cobre a metade anterior do núcleo e contém **enzimas hidrolíticas** (proteases, fosfatase ácida, hialuronidase e neuraminidase, entre outras) normalmente encontradas nos lisossomos. Geralmente, o acrossomo é considerado como um tipo especial de lisossomo. Defeitos no

desenvolvimento do complexo acrossomo-acroplaxoma causam anormalidades na forma da cabeça do espermatozoide (p. ex., globozo-ospermia ou cabeça do espermatozoide em formato esférico). O formato defeituoso da cabeça do espermatozoide é uma das anormalidades associadas à infertilidade masculina.

As enzimas acrossômicas são liberadas no momento da **fecundação** (Cap. 23, Fertilização, Placentação e Lactação), para facilitar a penetração do espermatozoide na **coroa radiada** e **zona pelúcida** em torno do óvulo (Cap. 22, Desenvolvimento Folicular e Ciclo Menstrual).

A **peça de conexão**, ou colo, que liga a cabeça à cauda, é um segmento estreito contendo um **par de centríolos e proteínas associadas**. Como indicado anteriormente, o **centríolo distal** dá origem ao **axonema**. O centríolo proximal participa da ancoragem do aparelho de acoplamento no envelope nuclear. Os defeitos no aparelho de acoplamento cabeça-cauda determinam a **decapitação do espermatozoide**, uma causa grave de infertilidade masculina.

A **peça intermediária** da cauda é composta por uma bainha mitocondrial disposta helicoidalmente, o **axonema** e **nove colunas longitudinais**, chamadas **fibras densas externas**, projetando para baixo da cauda da peça de ligação no pescoço do espermatozoide. O limite inferior da peça intermediária é marcado pelo término da bainha mitocondrial helicoidal no **ânulo**.

A **peça principal** é o maior segmento da cauda. Ela consiste no axonema central, rodeado por **sete fibras densas externas** (em vez de nove, como na peça intermediária) e uma **bainha fibrosa**. As fibras densas externas proporcionam um suporte que contribui para o padrão de movimento ondulatório da cauda do espermatozoide. Como você pode recordar, as fibras densas externas não são encontradas nos cílios.

A bainha fibrosa é formada por **costelas concêntricas** que se projetam de **colunas longitudinais** equidistantes. Tanto as fibras densas externas como a bainha fibrosa contêm proteínas fibrosas, que proporcionam um suporte rígido durante o deslizamento e a flexão microtubular da cauda, durante a **motilidade do espermatozoide para a frente**.

A **peça terminal** é um segmento muito pequeno da cauda, no qual apenas o axonema está presente em função de uma terminação antecipada das fibras densas externas e da bainha fibrosa.

Significado clínico: condições patológicas que afetam a espermatogênese

Temperatura

Para a espermatogênese, é fundamental uma temperatura de 35°C. Essa temperatura é obtida no saco escrotal pelo **plexo pampiniforme** das veias que circundam a artéria espermática e que funciona como um **trocador de calor em contracorrente**, para dissipar o calor. Quando a temperatura está abaixo de 35°C, a contração do **músculo cremaster** no funículo espermático e do **músculo dartos** no saco escrotal traz os testículos para perto da parede do corpo para aumentar a temperatura.

Criptorquidia

Na criptorquidia (ou **testículo não descido**), o testículo não chega ao saco escrotal durante o desenvolvimento e permanece na cavidade abdominal ou no canal inguinal. Sob essas condições, a temperatura normal do corpo (37 a 38ºC) inibe a espermatogênese e ocorre esterilidade se a afecção for bilateral.

A descida testicular fetal e neonatal é controlada pelos hormônios **semelhantes à insulina-3** (**INSL3**) produzidos pelos testículos e pelos **andrógenos** que regulam o desenvolvimento do **gubernáculo**, um ligamento acoplado ao complexo testículo-epidídimo. O gubernáculo é composto por um núcleo de células mesenquimais rodeado por músculo estriado inervado pelo nervo genitofemoral. A INSL3 se liga ao receptor 2 da família de peptídeos relaxina/semelhante à insulina 2 (**RXFP2**) nas células do músculo esquelético do gubernáculo. A INSL3 aparece para orientar um trajeto descendente, levando à produção de proteínas neurotróficas derivadas dos músculos necessárias para a conclusão da descida dos testículos.

Alta incidência de **tumores testiculares** está associada a testículos criptorquídicos não tratados. A criptorquidia é uma afecção assintomática detectada por exame físico do saco escrotal após o nascimento e antes da puberdade. O tratamento hormonal (administração de gonadotrofina coriônica) pode induzir a descida testicular. Caso esse procedimento não seja bem-sucedido, a **cirurgia** será a próxima etapa, na qual o testículo é fixado à parede do saco escrotal (um processo chamado **orquiopexia**).

Quimioterapia para câncer

Pacientes jovens do sexo masculino tratados com drogas antitumorais podem ficar transitoriamente aspermatogênicos porque a mitose das espermatogônias e a meiose dos espermatócitos podem ser afetadas. No entanto, **células-tronco** em repouso — não envolvidas na síntese de DNA e na divisão celular — podem repovoar o epitélio seminífero, uma vez interrompida a quimioterapia anticâncer. Abordaremos posteriormente o tempo e a dinâmica da espermatogênese, conceitos que permitem ao médico determinar o tempo de recuperação da espermatogênese após o término da quimioterapia.

Caxumba

A caxumba é uma infecção viral sistêmica com incidência de 20% a 30% de **orquite aguda** (inflamação aguda dos testículos) na idade pós-púbere. Em geral, não são esperadas alterações da função espermatogênica após orquite causada por caxumba.

Torção do funículo espermático

A torção do funículo espermático pode interromper a irrigação arterial para os testículos e a drenagem venosa deles. Essa afecção, em geral, é causada por trauma físico ou testículo anormalmente móvel dentro da túnica vaginal. Se a torção não for tratada imediatamente, ocorrerão infarto hemorrágico e necrose de todo o testículo.

Varicocele

Essa afecção é causada pela dilatação anormal das veias do funículo espermático. Uma consequência da varicocele é a diminuição da produção de espermatozoides (**oligospermia**). Lembre-se de que as veias do funículo espermático podem desempenhar um papel significativo na manutenção da temperatura testicular a 35°C por um mecanismo de trocas em contracorrente com a artéria espermática.

Células de Leydig

Agregados de células de Leydig estão presentes no espaço intertubular próximas a vasos sanguíneos e linfáticos (Fig. 20-16). Como a maioria das células produtoras de esteroides, as células de Leydig contêm **gotículas lipídicas**, **mitocôndrias com características cristas tubulares** e **retículo endoplasmático liso** bem desenvolvido.

Após a puberdade e sob a estimulação do **hormônio luteinizante** (**LH**) por um mecanismo mediado pelo monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), as células de Leydig produzem **testosterona**, a qual pode ser convertida em **di-hidrotestosterona** pela enzima **5α-redutase**. Aproximadamente 95% da testosterona encontrada no soro (ligada à **globulina de ligação a hormônios sexuais** [**SHBG**] e a outras proteínas) são sintetizados pelas células de Leydig; a testosterona restante é produzida pelo córtex da suprarrenal.

A testosterona também pode ser aromatizada a estrógenos em muitos tecidos, em particular no tecido adiposo. A ABP (proteína de ligação ao andrógeno), produzida pelas células de Sertoli após a estimulação pelo FSH, mantém alta concentração de testosterona nas proximidades de células espermatogênicas em desenvolvimento.

Significado clínico: proteína reguladora aguda esteroidogênica

As **células de Leydig fetais** apresentam-se ativas, sob o ponto de vista da produção de esteroides, entre 8 e 18 semanas de gestação. Na 18ª semana de gestação, a população de células de Leydig predomina nos testículos. Os andrógenos produzidos pelas células de Leydig fetais nesse período são críticos para o desenvolvimento do sistema genital masculino (consulte o desenvolvimento dos testículos no Cap. 21, Transporte e Maturação dos Espermatozoides). No recém-nascido, a esteroidogênese testicular chega a altos níveis dentro de 2 a 3 meses após o parto e, em seguida, esses níveis diminuem. Os níveis androgênicos continuam baixos até a puberdade, quando um aumento de LH ativa a síntese de andrógenos.

O LH e a prolactina regulam a função das células de Leydig (Fig. 20-17; observe também a Fig. 20-16). A prolactina regula a expressão gênica do receptor de LH. O LH é responsável pela produção de testosterona. A **hiperprolactinemia** inibe a função reprodutiva masculina por diminuição da secreção de gonadotrofinas e ação sobre os testículos. O excesso de prolactina pode diminuir a produção de andrógenos pelas células de Leydig, diminuir a espermatogênese e levar à disfunção erétil e à infertilidade.

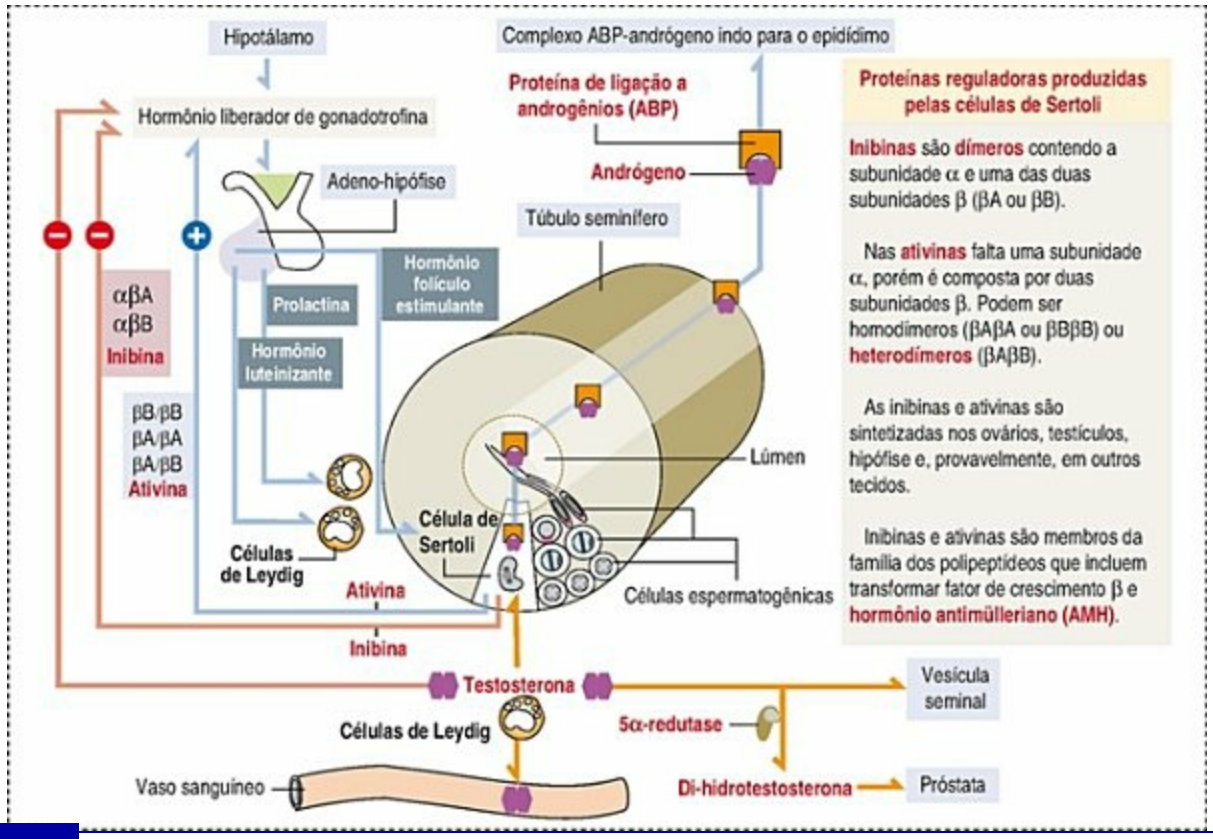


Figura 20-17 Regulação hormonal da função testicular

Durante a síntese de testosterona, o **colesterol** plasmático entra na célula, é esterificado pela **acetilcoenzima A** (acetil-CoA) e armazenado no citoplasma em

gotículas lipídicas. Os **ácidos graxos** são processados a colesterol no retículo endoplasmático liso.

O colesterol é transportado das gotículas lipídicas para as mitocôndrias pela **proteína reguladora aguda esteroidogênica** (**StAR**) (sintetizada no citosol por ribossomas), e ocorre a produção de pregnenolona.

As enzimas no retículo endoplasmático liso convertem a pregnenolona em progesterona e testosterona. Dois outros andrógenos menos importantes produzidos pelas células de Leydig são a **de-hidroepiandrosterona** (**DHEA**) e a **androstenediona**.

No testículo humano, o citoplasma das células de Leydig contém **cristais de Reinke**, inclusões de proteínas em disposição geométrica, que se tornam aparentes com a idade.

CONTROLE HORMONAL DO SISTEMA GENITAL MASCULINO

O FSH e o LH regulam a função das células de Sertoli e das células de Leydig, respectivamente (Fig. 20-17). **O FSH estimula a produção de inibina e ativina pelas células de Sertoli**. A inibina exerce um ***feedback* negativo** sobre a liberação hipotalâmica e hipofisária de FSH. A ativina tem efeito oposto.

O FSH e o LH são reguladores obrigatórios do processo de espermatogênese, conforme demonstrado pela interrupção da espermatogênese após remoção experimental da hipófise (**hipofisectomia**).

A síntese e a secreção de **ABP** pelas células de Sertoli são estimuladas pelo FSH. A ABP liga-se a andrógenos (testosterona ou di-hidrotestosterona), e o complexo ABP-andrógeno mantém altos níveis de andrógenos na proximidade das células espermatogênicas em desenvolvimento. Ademais, o complexo é transportado ao epidídimo, onde mantém alta concentração de andrógenos.

As células de Sertoli no **testículo adulto** produzem três proteínas de secreção principais: (1) **inibina**, (2) **ativina e** (3) **ABP**. As **células de Sertoli fetais** sintetizam e secretam **hormônio antimülleriano** (**AMH**).

Como já discutimos, o LH estimula a síntese de testosterona pelas células de Leydig (**Quadro 20-C**). Tanto a testosterona como a di-hidrotestosterona — esta última um metabólito da testosterona após a redução pela **5α-redutase** — se ligam ao mesmo **receptor de andrógenos** (não relacionado à ABP).

Quadro 20-C Ações dos andrógenos

No feto do sexo masculino

- Regulação da diferenciação das genitálias interna e externa masculina.
- Estimulação do crescimento, desenvolvimento e função das genitálias interna e externa.

No homem adulto

- Estimulação do desenvolvimento de pelos sexuais.
- Estimulação da secreção de glândulas sebáceas da pele.
- Ligação à proteína de ligação aos andrógenos produzida pelas células de Sertoli após estimulação pelo FSH.
- Início e manutenção da espermatogênese.
- Manutenção da função secretora das glândulas sexuais (glândulas seminais e próstata).

O **receptor de andrógenos** é um membro da **superfamília de receptores composta por esteroides, hormônios da tireoide** e **ácido retinoico** e, como tal, apresenta três domínios: (1) um **domínio de ligação ao DNA**, que reconhece o **elemento responsivo a andrógenos**, (2) um **domínio de ligação a fatores de transcrição** e (3) um **domínio de ligação a andrógenos**.

Lembre-se de que um receptor para andrógenos defeituoso — codificado por um gene no cromossomo X — determina a **síndrome da insensibilidade andrógena** (**SIA**), também conhecida como **feminização testicular**. A magnitude dos sintomas em indivíduos com esse defeito genético é variável, dependendo da incapacidade parcial a completa do receptor de andrógenos de ligar-se aos andrógenos.

A testosterona tem um efeito de ***feedback* negativo** sobre a liberação de LH. Excesso de testosterona no sangue circulante impede a liberação de LH pela adeno-hipófise. A testosterona estimula a função das **glândulas seminais**, enquanto a di-hidrotestosterona atua sobre a **próstata**.

O ciclo espermatogênico

Quando se examina alguns túbulos seminíferos ao microscópio óptico ou de luz, é possível ver uma combinação variável de células espermatogênicas. As células espermatogênicas não se dispõem aleatoriamente, mas se organizam em combinações bem definidas chamadas **associações celulares** (Figs. 20-18 a 20-20).

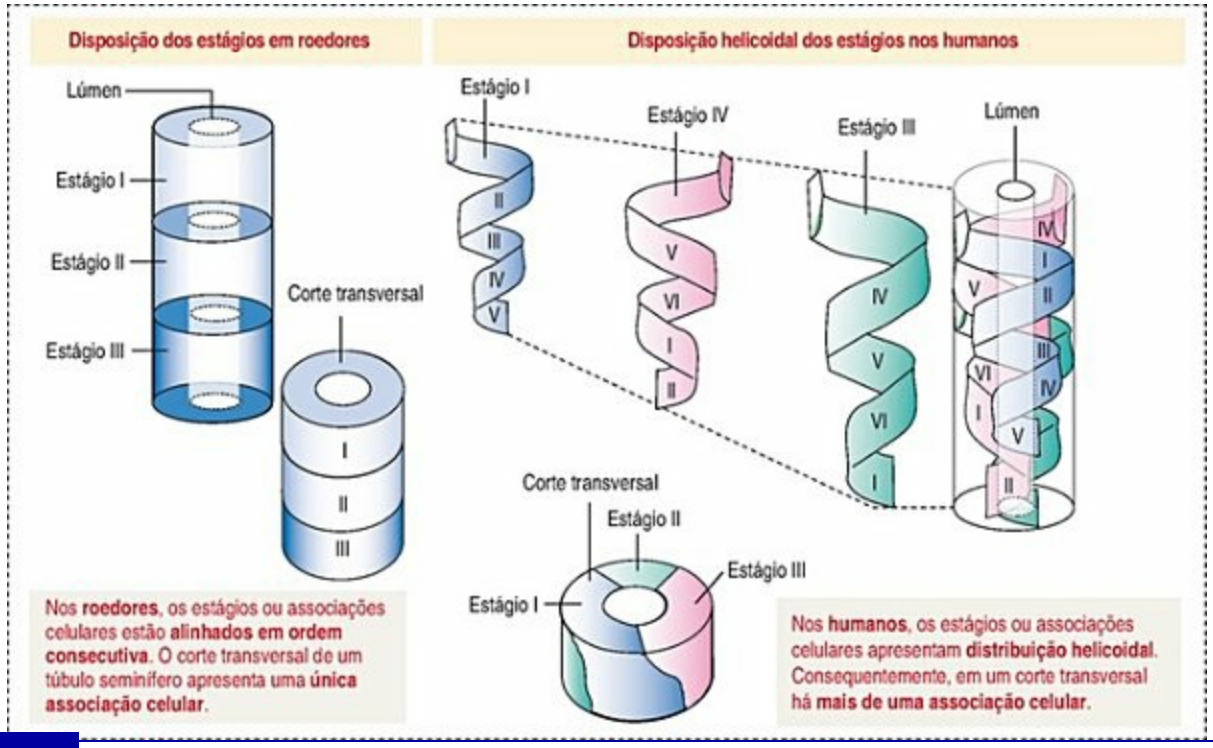


Figura 20-18 Disposição das associações celulares nos túbulos seminíferos

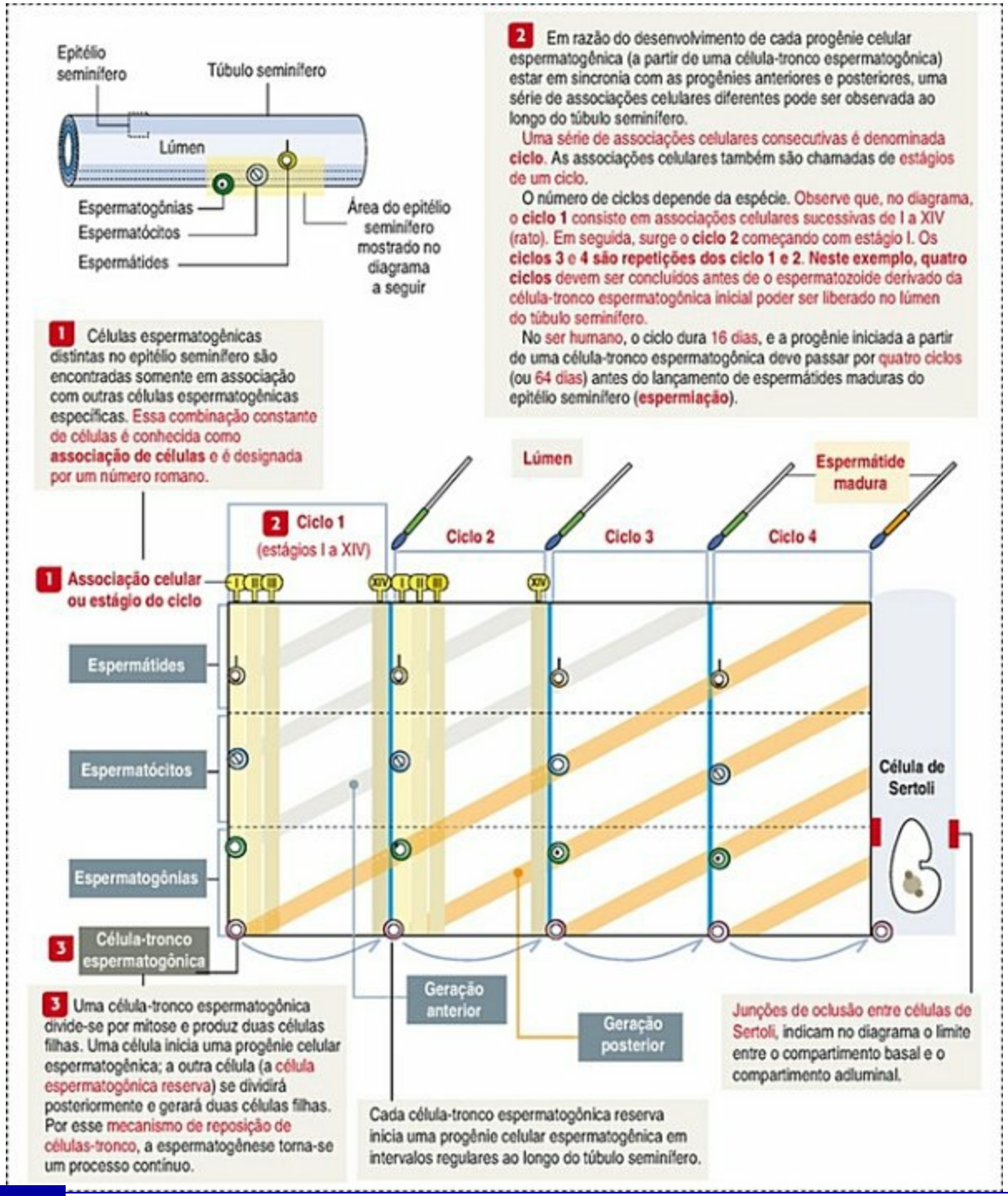


Figura 20-19 Ciclo espermatogênico

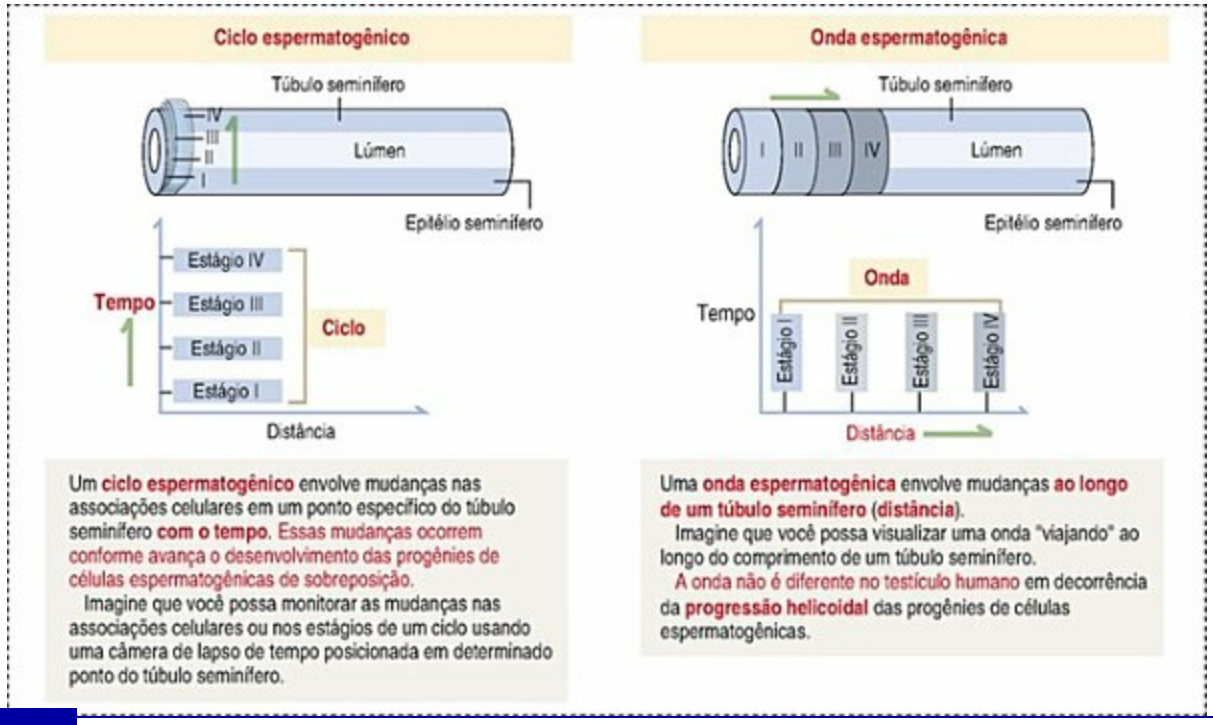


Figura 20-20 Ciclo espermatogênico: ondas e ciclos

Por exemplo, em uma região particular do epitélio seminífero, as espermátides, completando sua diferenciação, podem ser vistas somente em combinação específica com espermátides iniciais, espermatócitos e espermatogônias em seus respectivos estágios de desenvolvimento. Essas associações celulares (designadas por numerais romanos) se sucedem em um dado local do túbulo seminífero, e essa sequência se repete ciclicamente. São necessários vários ciclos, cada um consistindo em associações celulares precisas que se repetem (pelo menos quatro vezes na Fig. 20-19), para produzir espermátides maduras que serão liberadas no lúmen tubular.

Como essas combinações de células espermatogênicas ocorrem? Examinemos a Figura 20-19. Observe que todas as gerações de células espermatogênicas coexistem em dado segmento de um epitélio seminífero. O desenvolvimento de qualquer geração isolada tem lugar concomitantemente com o desenvolvimento das gerações anteriores e posteriores.

Cada associação ou combinação celular definida representa um **estágio** no processo cíclico de espermatogênese iniciado por uma célula-tronco espermatogônica. Como várias células-tronco espermatogônicas dão origem a uma progênie celular espermatogênica a intervalos regulares ao longo do túbulo seminífero, e as progênies se sobrepõem, é possível compreender que as associações celulares derivam de progênies sobrepostas em dado ponto no túbulo seminífero.

Agora, precisamos discutir a diferença entre **ciclo espermatogênico** e **onda espermatogênica** (Fig. 20-20). Em um local específico no túbulo seminífero, a combinação de células espermatogênicas mudará com o tempo à medida que progênies mais antigas e mais tardias continuarem seu desenvolvimento. É apenas uma questão de tempo (horas e dias) para os estágios do ciclo (representados por associações celulares)

mudarem. Um **ciclo espermatogênico é definido pelo tempo necessário para uma sequência de associações celulares (ou estágios do ciclo) mudar em um ponto em particular do túbulo seminífero.**

Agora queremos determinar o alinhamento das associações celulares ao **longo do comprimento do túbulo seminífero**. Perceba que mudamos nosso parâmetro de tempo para distância. Isolamos um túbulo seminífero, preparamos cortes histológicos ao longo do seu comprimento e usamos tabelas já disponíveis para verificar se estão presentes associações celulares. Após o exame de alguns dos cortes sequenciais cobrindo uma distância de alguns milímetros ou centímetros, percebemos a **presença de sucessivas associações celulares (ou estágios de um ciclo) ao longo do comprimento do túbulo seminífero.** Percebemos que **todas as 14 associações celulares ou estágios (equivalentes a um ciclo) ocorrem em uma sucessão em onda ao longo de um trecho do túbulo seminífero** (como ilustrado na Fig. 20-19). A série de ciclos, cada um deles formado por 14 estágios consecutivos, repete-se muitas vezes. Medimos a distância entre dois ciclos consecutivos (cada ciclo representado por 14 associações celulares consecutivas ou estágios de um ciclo) e definimos o que é uma **onda espermatogênica**.

O número de associações celulares ou estágios em um ciclo é constante para qualquer dada espécie (14 estágios no rato, seis **estágios no homem**, 12 no macaco). Nos testículos humanos, as gerações celulares espermatogênicas são organizadas de maneira helicoidal (Fig. 20-18). Consequentemente, um corte transversal de um túbulo seminífero exibirá três ou quatro associações, em lugar da única observada nos testículos do rato. No homem, a duração de um ciclo é de 16 dias. São necessários quatro ciclos (64 dias) para que se desenvolvam espermatogônias em espermatozoides no testículo.

Significado clínico: reprogramação epigenética

Vimos que as histonas somáticas são removidas das espermátides e substituídas por protaminas ricas em arginina e lisina. Essa mudança de histonas para protaminas resulta em (1) inativação transcricional do RNA (chamado **silenciamento de genes**) e (2) alterações da estrutura da cromatina de um tipo nucleossômico para um tipo liso de cromatina nas espermátides finais (Fig. 20-12).

Durante a gametogênese (espermatogênese e ovogênese), **impressões genéticas são apagadas diferencialmente para permitir que a reprogramação** epigenética seja transmitida aos embriões pelos gametas. A reprogramação durante a gametogênese é necessária para o reajuste das impressões ou para a eliminação de modificações epigenéticas adquiridas.

Alterações de DNA e de histonas podem modificar a atividade dos genes sem mudar a sequência do DNA. Tais modificações são epigenéticas, ou seja, “fora da genética convencional”. Há uma estreita relação entre as impressões gênicas, a estrutura da

cromatina e a metilação do DNA. Como veremos, a metilação do DNA pode iniciar uma cascata de eventos que silenciam a transcrição do RNA.

Durante a gametogênese, a expressão diferencial dos **alelos** (do grego *allos,* outro) pode ser inibida nos gametas paternos e maternos. Os genes vêm em pares, uma cópia ou alelo herdado de cada um dos pais. Durante a espermatogênese e a ovogênese, uma cópia do gene impresso é seletivamente silenciada. São vistos distúrbios de impressão gênica quando não aparece a cópia alternativa (alelo) materna ou paterna.

Os defeitos de impressão (*imprinting*) parental incluem a **síndrome de Prader-Willi** e a **síndrome de Angelman** (Fig. 20-21). A síndrome de Prader-Willi caracteriza-se por hipotonia, angústia respiratória, obesidade, baixa estatura e leve retardo mental. Ela é causada pela deleção de um alelo parental ou retenção de duas cópias maternas. A síndrome de Angelman inclui retardo mental grave, risadas impróprias excessivas, ausência de fala e hiperatividade. Em contraste com a síndrome de Prader-Willi, o alelo materno foi perdido ou são retidas duas cópias paternas. Embora existam dois alelos (herdados de cada um dos pais), os indivíduos afetados têm mutações nas regiões do DNA que controlam a impressão gênica dos dois alelos.

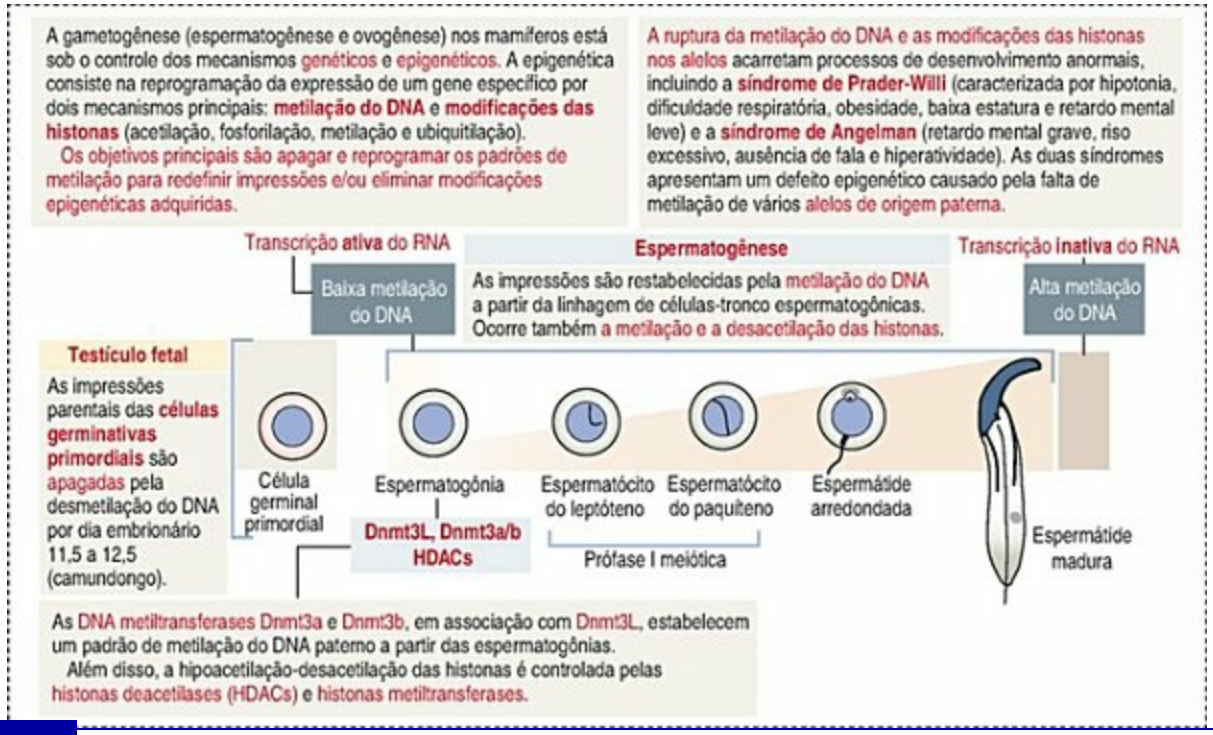


Figura 20-21 Reprogramação epigenética

Agora, com essas informações, abordamos os aspectos moleculares da reprogramação epigenética (Fig. 20-22). A epigenética é o estudo de diferenças nos padrões de expressão gênica que não são determinadas por alterações herdáveis na sequência do DNA. A base da epigenética é a metilação do DNA de ilhotas de dinucleotídeos CpG (citosina-fosfo-guanosina) normalmente não metilados no DNA; e modificações das histonas, em particular a desacetilação das histonas. Grande número

de ilhotas CpG está presente nos sítios de início da transcrição e em promotores de genes ativos.

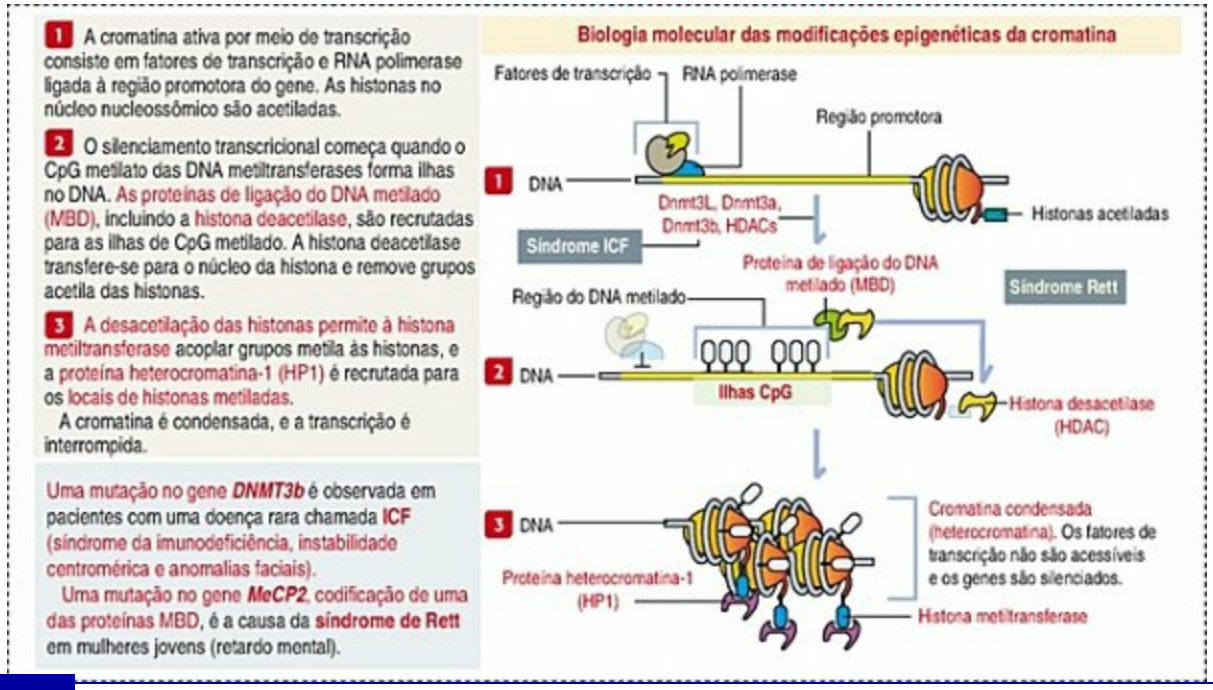


Figura 20-22 Metilação do DNA e desacetilação das histonas

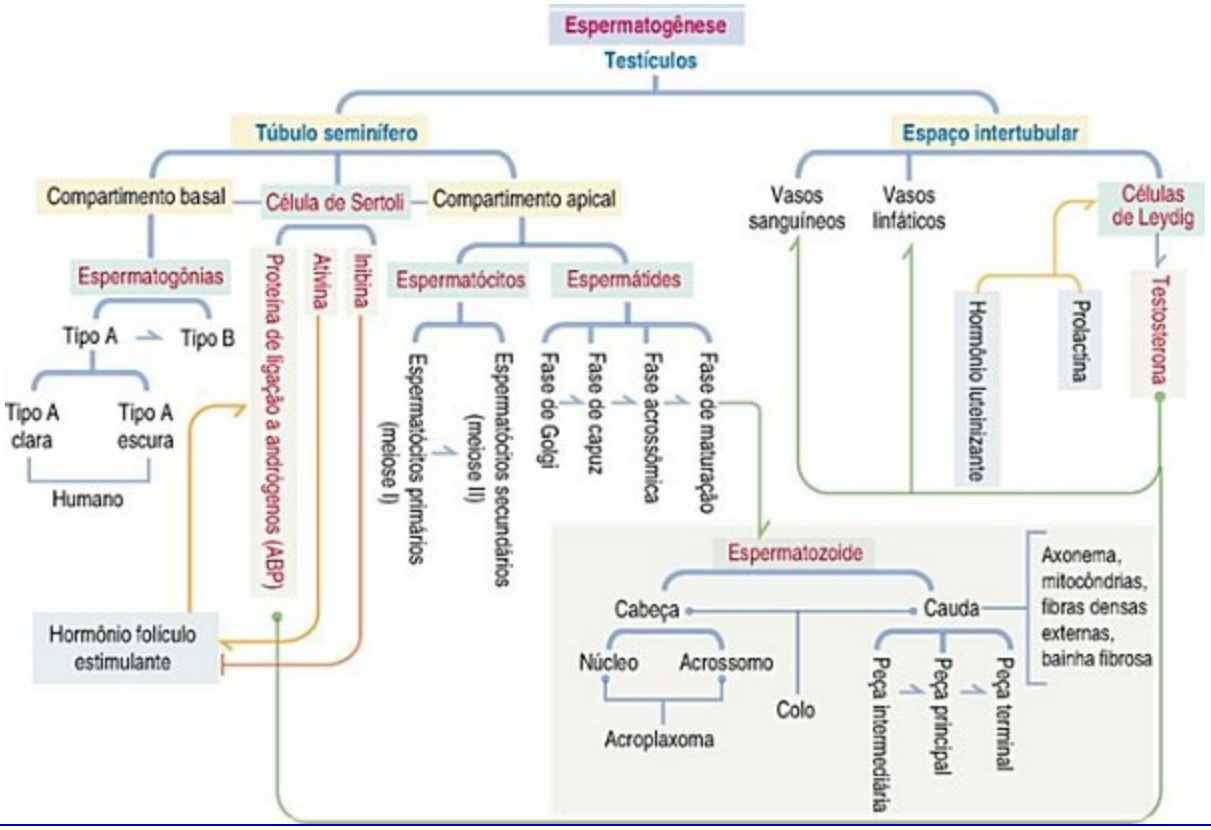
A cromatina de um gene em transcrição ativa (eucromatina) tem histonas acetiladas, e as ilhotas de CpG são não metiladas. Essa organização em cromatina "aberta" possibilita que fatores de transcrição e a RNA-polimerase transcrevam um gene. A cromatina pode ser condensada (heterocromatina) para se tornar inativa para a transcrição. Ocorrem dois eventos para efetuar essa tarefa: (1) as metiltransferases do DNA metilam ilhotas CpG e (2) as desacetilases de histonas removem os grupos acetila da cauda da extremidade amino das histonas nucleossômicas.

A metilação consiste na adição de um grupo metila a uma molécula biológica por metiltransferases. As **metiltransferases de DNA** (Dnmt1, Dnmt3a e Dnmt3b, com a participação de Dnmt3L) adicionam grupos metila aos dinucleotídeos CpG. As **metiltransferases de histonas** adicionam grupos metila a histonas após elas terem sido desacetiladas por **desacetilases de histonas**.

Como as desacetilases de histonas sabem quando remover grupos acetila das histonas? A **proteína de ligação ao DNA metilado** (MBD) e a **desacetilase de histonas** (que remove grupos acetila) são recrutadas para a ilhota CpG quando se tornam metiladas. A desacetilação das histonas é um pré-requisito para a metilação das histonas, o que envolve direcionar a **metiltransferase de histonas** para a histona 3 (H3). A metilação de H3 resulta no recrutamento do efetor **proteína 1 da heterocromatina** (HP1). A cromatina se condensa, e a transcrição é desativada (cromatina "fechada").

O significado clínico da metilação do DNA e das histonas, juntamente com a

desacetilação das histonas, aponta para a reativação terapêutica de genes supressores tumorais anormalmente silenciados. Inibidores da metilação do DNA e inibidores da desacetilase de histonas são agentes promissores no tratamento de câncer.



Mapa conceitual | Espermatogênese

Conceitos essenciais | Espermatogênese

- **Componentes do sistema genital masculino**. Este é composto pelos testículos (o local de produção de espermatozoides e andrógenos), pelos epidídimos (o local de maturação dos espermatozoides), por um sistema de vias espermáticas (ductos deferentes, ductos ejaculadores e uretra), pelas glândulas acessórias (glândulas seminais, próstata e glândulas bulbouretrais de Cowper) e pelo pênis (órgão copulador).
- Os **testículos** estão localizados no saco escrotal. Cada testículo é envolvido pela **túnica albugínea** (tecido conjuntivo denso), que se estende ao **mediastino**, onde a **rede testicular** (*rete testis*) está localizada. A camada de tecido conjuntivo frouxo rica em vasos sanguíneos sob a túnica albugínea é chamada de **túnica vascular**. **Septos** derivados do mediastino dividem o testículo em 250 a 300 lóbulos. Cada lóbulo contém um a quatro **túbulos seminíferos**.
- Os **túbulos seminíferos** são formados por uma parede e um epitélio **(epitélio seminífero)** revestindo o lúmen central. A parede ao redor do epitélio apresenta **fibroblastos** produtores de colágeno e **células mioides contráteis**. A **membrana basal** (formada por uma lâmina basal e uma lâmina reticular) separa a parede do epitélio seminífero.

 As duas extremidades de um túbulo seminífero se abrem na rede testicular, uma rede de canais que recolhe os espermatozoides advindos do testículo, proteínas de secreção e líquido produzido pelo epitélio seminífero. O espaço entre túbulos seminíferos é chamado de espaço intertubular. Ele contém os vasos sanguíneos, vasos linfáticos e aglomerados de células de Leydig produtoras de androgênios.

- O **epitélio seminífero** é formado **pelas células de Sertoli** e pelas **células espermatogênicas**. A disposição celular estratificada das células espermatogênicas **(espermatogônias, espermatócitos primários e secundários, e espermátides)** possibilita a classificação do epitélio seminífero como sendo estratificado, com características estruturais e funcionais não encontradas em outros epitélios estratificados. Por exemplo, uma população pós-mitótica de células de Sertoli somáticas interage com espermatogônias que se dividem mitoticamente, espermatócitos que se dividem por meiose e espermátides haploides que se diferenciam. O único membro permanente do epitélio é a célula de Sertoli.

- O **ciclo espermatogênico dos mamíferos** inicia-se na puberdade a partir de uma **célula-tronco pré-espermatogônica** (derivada das células-tronco primordiais que colonizam as cristas gonadais). As células-tronco pré-espermatogônicas (também chamadas de **gonócitos**) dividem-se por mitose para produzir duas células filhas. Uma célula filha inicia um ciclo espermatogênico. A outra célula filha, uma **célula-tronco de reserva** que retém capacidade de **autorrenovação**, iniciará um ciclo espermatogênico separado mais tarde. As células-tronco espermatogônicas de reserva são resistentes à radiação e à quimioterapia para câncer. Essa é uma importante consideração referente à fertilidade de pacientes jovens submetidos a um ou a ambos os tratamentos.

 Existem duas características importantes a lembrar: **(1) todas as células espermatogênicas permanecem ligadas por pontes citoplasmáticas, após a divisão celular; (2) os conjuntos de células espermatogênicas proliferam e se diferenciam de forma sincrônica**.

- **Células de Sertoli**. É o tipo celular predominante no testículo pós-natal e se dividem por mitose. Após a puberdade, as células de Sertoli se tornam pós-mitóticas. As células de Sertoli são células cilíndricas que se estendem da parede tubular até o lúmen. As células de Sertoli estão ligadas entre si por **junções oclusivas de localização no perímetro basal**. As junções oclusivas, principal componente da barreira hematotesticular, dividem o epitélio seminífero em um **compartimento basal** (que abriga as espermatogônias) e um **compartimento adluminal** ou **apical** (onde estão localizados espermatócitos e espermátides). O núcleo das células de Sertoli encontra-se normalmente próximo à parede dos túbulos seminíferos. Ele apresenta contorno irregular, com eucromatina e amplo nucléolo ladeado por duas massas de heterocromatina.

 Após a puberdade, a função das células de Sertoli é regulada pelo **hormônio folículo estimulante (FSH)**. As células de Sertoli secretam a **inibina, um heterodímero** $\alpha\beta$, que exerce *feedback* **negativo** sobre o mecanismo de liberação do FSH, e a **ativina, um homodímero** $\alpha\alpha$ **ou** $\beta\beta$, que tem ação de *feedback* **positivo** sobre a liberação de FSH. O FSH estimula a produção de **proteína de ligação a andrógenos (ABP)**, uma proteína de secreção. No testículo fetal, as células de Sertoli secretam o **hormônio antimülleriano (AMH)**, uma glicoproteína que impede o desenvolvimento dos ductos de Müller. As células de Sertoli capturam por fagocitose corpos residuais deixados pelas espermátides maduras quando ocorre sua liberação dos recessos das células de Sertoli na espermiação.

- **Espermatogônias**. As células espermatogônicas são **células diploides**. Elas são derivadas de uma célula progenitora, a célula-tronco pré-espermatogônica, e se dividem por mitose várias vezes enquanto retêm as pontes citoplasmáticas. Encontram-se em contato direto com a parede tubular. Há dois tipos principais: (1) as **espermatogônias do tipo A**, com núcleo eucromático oval e nucléolo excêntrico; e (2) as **espermatogônias do tipo B**, com núcleo redondo, exibindo grumos de cromatina perto do envoltório nuclear e nucléolo central. No testículo humano, as espermatogônias do tipo A podem ser subdivididas em um tipo pálido e um tipo escuro, com base nas características nucleares.

• **Espermatócitos**. Há os **espermatócitos primários**, derivados das espermatogônias do tipo B empenhadas na meiose (em lugar da mitose) após a duplicação de seu conteúdo de DNA, e os **espermatócitos secundários**, derivados da primeira divisão meiótica dos espermatócitos primários.

A meiose tem dois objetivos importantes: (1) a **troca de informações genéticas entre cromátides não irmãs (chamada troca recíproca) de cromossomos homólogos pareados** e (2) a **obtenção de um estado haploide ao final da meiose II**.

É importante lembrar que a ovogênese, no sexo feminino, se inicia no ovário fetal, diferentemente do que ocorre no sexo masculino, que inicia a espermatogênese após a puberdade. No ovário fetal, as ovogônias, células equivalentes às espermatogônias do sexo masculino, dividem-se por mitose algumas vezes, entram na meiose I como ovócitos primários e não avançam além da última fase da prófase da meiose I até depois da puberdade. Os ovócitos primários, mas não as ovogônias, estão presentes no ovário no momento do nascimento. Também é relevante que a finalização da meiose I de um ovócito primário (que ocorre na época da ovulação) produz um ovócito secundário e um rudimento celular chamado primeiro corpúsculo polar. Se o ovócito secundário for fertilizado, completa-se a meiose II e é produzido um segundo corpúsculo polar. O objetivo é fazer que o pronúcleo do ovócito secundário chegue a um estado haploide no momento em que o pronúcleo masculino haploide penetrar no ovócito.

A **meiose** é composta por duas etapas: **meiose I, uma divisão reducional** (quando **cromossomos homólogos, formados por duas cromátides irmãs, se separam**); e **meiose II, uma divisão equacional** (quando as **cromátides irmãs se separam**). A meiose I é prolongada (dias) porque tem uma longa prófase; a meiose II é mais curta (minutos) e não é precedida por síntese de DNA.

A prófase meiótica I envolve subestágios bem definidos: (1) **leptóteno**, no qual cada cromossoma consiste em duas cromátides irmãs; (2) **zigóteno**, quando cromossomos homólogos (autossomos e cromossomos sexuais) começam a parear (processo chamado de **sinapse**) no momento em que o **complexo sinaptonêmico** começa a se agrupar; (3) **paquíteno**, o subestágio mais longo da prófase da meiose I, no qual um complexo sinaptonêmico é completamente organizado e começa o *crossing over* entre as cromátides não irmãs dos cromossomas pareados; (4) **diplóteno**, subestágio em que ocorre a **disjunção** (separação) de cromossomas pareados; e (5) **diacinese**, representada por **quiasmas** (pontos de cruzamento) e desagregação do complexo sinaptonêmico.

O complexo sinaptonêmico é uma estrutura que contém proteínas. É composto de dois elementos laterais e um elemento central. Cada elemento lateral, representando o remanescente do centro cromossômico axial de cada cromossoma pareado, contém um complexo proteico coesina-proteínas SCP3 e SCP2 (SCP significa proteína do complexo sinaptonêmico).

• **Espermátides**. Existem dois importantes tipos de espermátide: (1) espermátides arredondadas ou iniciais e (2) espermátides alongadas ou terminais. As espermátides são células haploides derivadas da divisão de espermatócitos secundários. Elas estão envolvidas em um processo chamado espermiogênese, a última fase da espermatogênese, a qual consiste no desenvolvimento do acrossomo e da cauda, e alongamento e condensação do núcleo. A espermatogênese consiste em quatro fases: (1) **fase de Golgi**, (2) **fase do capuz**, (3) **fase acrossômica** e (4) **fase de maturação**. Essas quatro fases descrevem a morfogênese do acrossomo e do núcleo da espermátide. Ademais, a espermiogênese inclui o desenvolvimento da **cauda** (ou flagelo), uma estrutura que contém o **axonema** cercado por **fibras externas densas e uma bainha fibrosa**.

O **acrossomo** é um saco formado por uma **membrana acrossômica externa** e uma **membrana acrossômica**

interna, e que contém **enzimas hidrolíticas** a serem liberadas após a **reação acrossômica** durante a fertilização. A membrana acrossômica interna é fixada ao envoltório nuclear das espermátides e à lâmina nuclear subjacente por uma placa do citoesqueleto chamada **acroplaxoma**. A acroplaxoma consiste em actina F, proteínas polimerizantes da actina F e queratina 5.

Na **região do colo** há uma estrutura transitória formada por microtúbulos, posicionada caudalmente em relação ao complexo acrossomo-acroplaxoma que participa do **transporte entre o núcleo e o citoplasma** (um importante evento durante a alteração que envolve histonas e protaminas durante a condensação nuclear) e do **transporte** das cargas necessárias para desenvolvimento da cauda.

- **Espermatozoides**. As espermátides maduras, imóveis, são liberadas no lúmen dos túbulos seminíferos e transportadas à rede testicular. O transporte depende do líquido que passa ao longo do lúmen dos túbulos seminíferos e da atividade contrátil das células mioides presentes na parede dos túbulos seminíferos.

 O espermatozoide consiste em uma **cabeça** e uma **cauda** (ou flagelo) ligados entre si na região do colo por um **aparelho de acoplamento cabeça-cauda** derivado do centrossoma. A cabeça contém o **acrossomo** e o **núcleo condensado**. O **acroplaxoma**, uma placa do citoesqueleto, liga o acrossomo ao envoltório nuclear.

 A cauda é formada por três segmentos. (1) A **peça intermediária** contém o axonema, fibras densas externas e uma bainha mitocondrial. As mitocôndrias fornecem trifosfato de adenosina (ATP) como fonte de energia para o deslizamento dos microtúbulos axônicos conforme a cauda bate. (2) A **peça principal** é composta por axonema, fibras densas externas, um par de costelas concêntricas e a bainha fibrosa. (3) A **peça terminal** é um segmento curto que contém a parte final do axonema. Um **ânulo**, contendo a proteína septina 4, representa o limite entre a peça intermediária e a peça principal.

- **Condições que afetam a espermatogênese**. É essencial uma **temperatura** de 35°C para a espermatogênese. Essa temperatura é obtida no saco escrotal pelo plexo pampiniforme e pela artéria espermática, os quais participam da troca de calor em contracorrente. A **varicocele** (dilatação das veias do plexo pampiniforme) atrapalha as trocas de calor e pode levar a uma diminuição da produção de espermatozoides.

 A **criptorquidia** (ou falha na descida dos testículos) é a falha de um ou de ambos os testículos em chegar ao saco escrotal. A descida testicular fetal e neonatal é controlada pelos hormônios **semelhantes à insulina-3 (INSL3)** produzidos pelos testículos e pelos **andrógenos** que regulam o desenvolvimento do **gubernáculo**, um ligamento acoplado ao complexo testículo-epidídimo. A INSL3 se liga ao **receptor 2 da família de peptídeos relaxina/semelhante à insulina 2** (**RXFP2**) no músculo esquelético gubernáculo. Mutações no gene *INSL3* estão associadas à criptorquidia bilateral.

- **Células de Leydig**. Observam-se aglomerados de células de Leydig no espaço intertubular associadas a vasos sanguíneos e linfáticos. As células de Leydig produzem testosterona quando estimuladas pelo **hormônio luteinizante (LH) e pela prolactina**. Como em todas as células produtoras de esteroides (p. ex., no córtex da suprarrenal e no corpo lúteo do ovário), o **colesterol** é esterificado pela **acetilcoenzima A** e armazenado como gotículas lipídicas citoplasmáticas. O colesterol é transportado às mitocôndrias pela **proteína reguladora esteroidogênica aguda (StAR)** para produzir pregnenolona. As enzimas do retículo endoplasmático liso convertem a pregnenolona em progesterona e testosterona.

- **Regulação hormonal da espermatogênese**. As atividades das células de Sertoli dependem do **complexo FSH-ativina-inibina**. **A produção de testosterona pelas células de Leydig está sob controle do LH**. Portanto, **o FSH e**

o LH são reguladores obrigatórios da espermatogênese, como demonstrado pelo colapso da espermatogênese após a hipofisectomia (remoção cirúrgica da hipófise). A testosterona liga-se à ABP, produzida pelas células de Sertoli após estimulação pelo FSH. O **complexo ABP-testosterona é transportado ao epidídimo** juntamente com espermátides maduras. Lembre-se da importância do receptor citosólico e nuclear de andrógenos na mediação dos efeitos dos andrógenos. Conforme visto, o gene que codifica o receptor para andrógenos está localizado no cromossomo X, e os pacientes com síndrome da falta de sensibilidade aos andrógenos (feminização testicular) têm um gene defeituoso do receptor de andrógenos.

• **Ciclo espermatogênico**. Alguns conceitos precisam ser revistos.

1. A célula-tronco pré-espermatogônica dá origem, por mitose, a duas células filhas; uma delas **inicia uma progênie celular espermatogênica**, e a outra célula filha se torna uma **célula-tronco espermatogônica de reserva**. A célula de reserva se dividirá novamente e continuará no mesmo ciclo de autorrenovação de sua progenitora. Esse evento tem início na **puberdade**.
2. Em dado momento, coexistirão várias progênies: progênies precoces e tardias. Um corte de um túbulo seminífero representa a coexistência de duas ou mais progênies de células espermatogênicas iniciadas por diferentes células-tronco espermatogônicas.
3. A progressão da espermatogênese é um processo preciso no tempo coordenado pela existência de pontes citoplasmáticas dentro de um conjunto de espermatogônias, espermatócitos e espermátides. Como resultado, **é possível determinar com grande precisão uma série de combinações celulares em cortes de túbulos seminíferos** (exceto no homem). **Cada combinação celular é chamada de associação celular**.
4. Observou-se que a sequência de associações celulares se repete algumas vezes. Cada repetição das associações celulares é conhecida como **ciclo**. Portanto, um ciclo consiste em **associações celulares**, cada uma representando um **estágio do ciclo**.
5. Se você traçar uma progênie iniciada a partir de uma célula-tronco espermatogônica, perceberá que nenhuma espermátide madura está pronta para liberação ao final do primeiro ciclo. São necessários três ciclos a mais para cumprir esse objetivo. Acompanhando dia a dia a progênie marcada, é possível determinar a duração de um ciclo. Se ocorrer a finalização de um ciclo em 16 dias e forem necessários quatro ciclos para as espermátides maduras estarem prontas para liberação, podermos dizer que são necessários 64 dias para produzir espermátides maduras a partir de uma célula-tronco espermatogônica.
6. Você deve ser capaz de distinguir a diferença entre um ciclo espermatogênico e uma onda espermatogênica. Um **ciclo espermatogênico** é definido por alterações das associações celulares que ocorrem com o passar do **tempo**. Uma **onda espermatogênica** é definida pela sequência de associações celulares que ocorre ao longo do **comprimento** de um túbulo seminífero.
7. Embora o conceito de ciclo espermatogênico se aplique à espermatogênese humana, o conceito de onda espermatogênica não é tão preciso como nos roedores. Serão necessários 16 dias para cada um dos quatro ciclos (consistindo, cada um, em seis associações celulares) resultando na liberação, após 64 dias, de espermátides maduras do epitélio seminífero humano. No entanto, há uma complicação referente à onda espermatogênica: a progressão das progênies de células espermatogênicas, iniciada por uma célula-tronco espermatogônica, é **helicoidal** (em lugar de **linear**, como nos roedores). Podem ser visualizados os giros de pelo menos três hélices, cada uma com uma associação celular diferente, em corte transversal de um túbulo seminífero humano.

- **Epigenética**. Durante a espermatogênese e a ovogênese, **impressões gênicas são apagadas para permitir a reprogramação epigenética transmitida aos embriões pelos gametas**. A reprogramação determina a expressão diferencial de alguns alelos nos gametas paterno e materno. Uma cópia de um gene impresso é silenciada durante a gametogênese. Um defeito na impressão parental pode dar origem à **síndrome de Prader-Willi** e à **síndrome de Angelman**.

A epigenética é o estudo de diferenças nos padrões de expressão gênica que não são determinadas por alterações herdáveis na sequência do DNA. A base da epigenética é a **metilação das ilhotas de citosina-fosfo-guanosina (CpG)** vistas predominantemente em genes em transcrição ativa. Quando ocorre a metilação do DNA, com participação de metiltransferases de DNA, os fatores de transcrição e a RNA polimerase deixam de transcrever um gene "silenciado" pela metilação. Ilhotas de CpG metilada recrutam **proteínas de ligação ao DNA metilado**. Uma delas é a desacetilase de histonas. Para ocorrer a transcrição, a cauda na extremidade amino das histonas precisa ser acetilada. A desacetilação das histonas possibilita que metiltransferases de histonas metilem a histona 3 e recrutem a proteína 1 da heterocromatina para desencadear a condensação da cromatina. Como você já sabe, a heterocromatina (cromatina condensada) é inativa para transcrição.

21.

TRANSPORTE E MATURAÇÃO DE ESPERMATOZOIDES

DESENVOLVIMENTO DAS GÔNADAS

Começamos o Capítulo 21 com a revisão das principais etapas de desenvolvimento das gônadas e de seus ductos genitais (ductos eferentes excretores). Essa revisão nos conduzirá a uma compreensão da histologia, da função e do significado clínico do caminho percorrido pelos gametas masculino e feminino, através das vias genitais, durante o transcurso da fertilização.

Um importante aspecto a ser lembrado é que as células precursoras de ambos os gametas têm **origem extraembrionária**. As células germinativas primordiais (**CGPs**) aparecem primeiramente no endoderma da parede do **saco vitelino** no embrião de 4 semanas (Fig. 21-1).

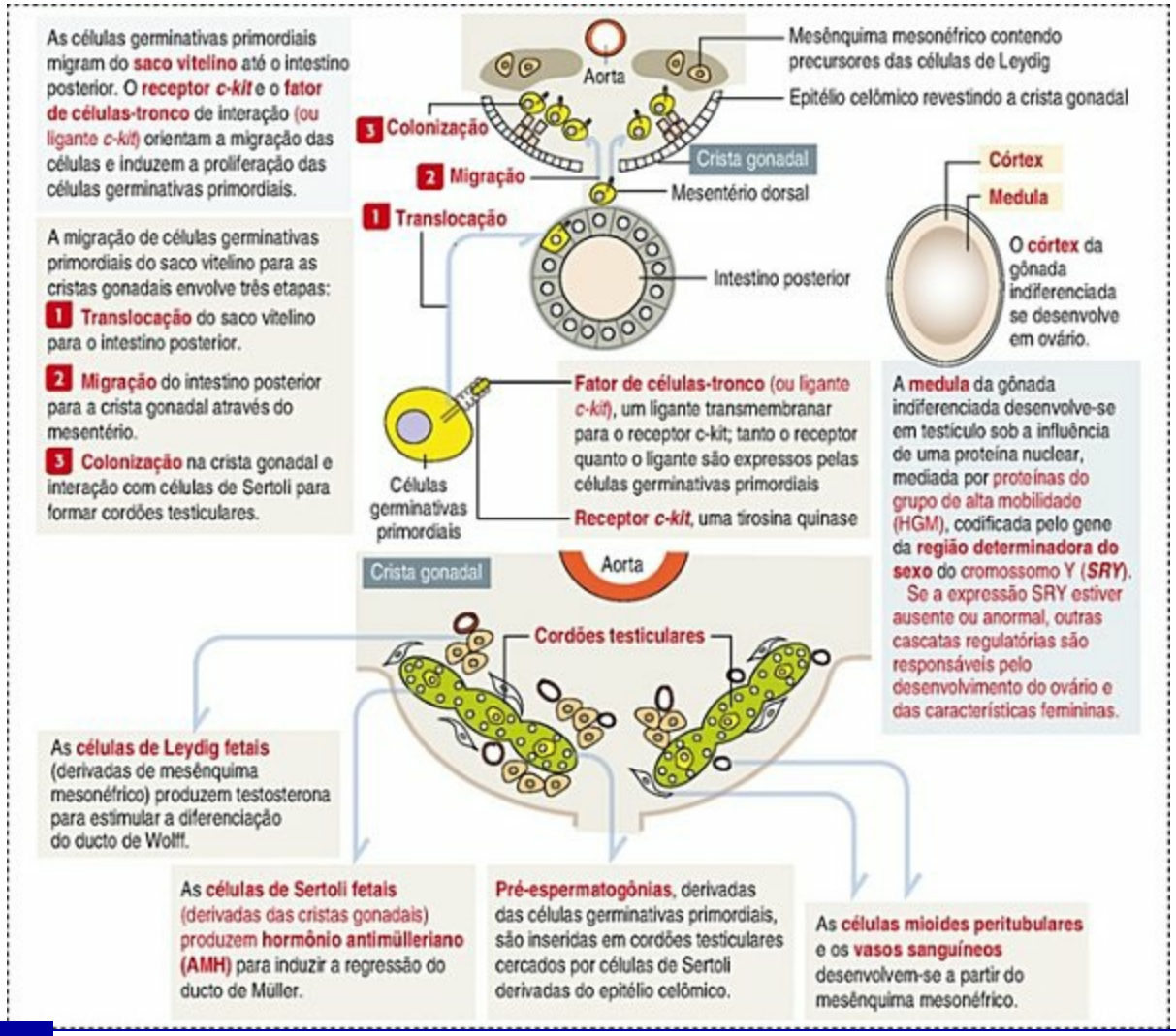


Figura 21-1 Migração de células germinativas primordiais do saco vitelino para as cristas gonadais

Entre 4 e 6 semanas, cerca de 10 a 100 células germinativas primordiais migram, por **movimentos ameboides**, do saco vitelino em direção ao intestino primitivo e daí para os lados direito e esquerdo do mesentério dorsal em direção à parede corporal posterior.

A migração e a proliferação das células germinativas primordiais dependem da interação do **receptor c-*kit***, uma **tirosina quinase**, com seu ligante correspondente na membrana plasmática da célula, **fator de células-tronco** (ou **ligante c-*kit***). Ambos, o receptor c-*kit* e o fator de células-tronco, são produzidos pelas células germinativas primordiais ao longo de sua rota de migração.

A ausência do receptor c-*kit* ou do fator de células-tronco resulta em gônada deficiente em células germinativas primordiais. A hematopoese e o desenvolvimento de melanócitos e de mastócitos dependem do receptor c-*kit* e de seu ligante.

Cerca de 2.500 a 5.000 células germinativas primordiais se alojam no mesênquima gonadal e induzem as células do mesonefro e o epitélio celômico de revestimento a proliferar, formando um par de **cristas gonadais**. Cordões epiteliais do epitélio celômico crescem para dentro do mesênquima da crista gonadal para formar um **córtex externo** e uma **medula interna** da gônada indiferenciada.

O fator determinante testicular controla o desenvolvimento da gônada para o testículo

Até a sétima semana de desenvolvimento embrionário, existe um único tipo de gônada comum a ambos os sexos. É o estágio "indiferenciado" do desenvolvimento gonadal. Em seguida, na mulher, o córtex se desenvolve no ovário, e a medula regride. No homem, o córtex regride, e a medula forma o testículo.

O desenvolvimento do testículo é controlado por uma **proteína nuclear, mediado por proteínas do grupo de alta mobilidade** (HMG, *high mobility group*), codificada pelo **gene da região determinadora do sexo do cromossomo Y** (***SRY***).

O **Sox9** (gene localizado na cascata em relação ao SRY) é um possível candidato a participar da determinação testicular. A perda da função do Sox9 resulta na **disgenesia gonadal XY**, pela qual os pacientes apresentam estruturas gonadais subdesenvolvidas (estrias gonadais) e ausência de virilização (persistência de estruturas derivadas dos ductos de Müller).

Papel do hormônio antimülleriano e da testosterona no desenvolvimento da genitália interna masculina e feminina

O testículo fetal é formado por **cordões testiculares** ligados à rede testicular (*rete testis*) pelos túbulos retos. Os cordões são formados por **células de Sertoli**, derivadas do epitélio celômico, e por **pré-espermatogônias** (também chamadas de **gonócitos**), derivadas das células germinativas primordiais. As **células de Leydig**, derivadas do mesênquima mesonéfrico, estão presentes entre os cordões testiculares.

As células de Sertoli fetais secretam o **hormônio antimülleriano** (**AMH**), o qual impede o desenvolvimento dos ductos de Müller (também chamados de ductos paramesonéfricos) no primórdio uterovaginal (Fig. 21-2). Na ausência da AMH, os ductos de Müller persistem e se tornam a genitália interna feminina.

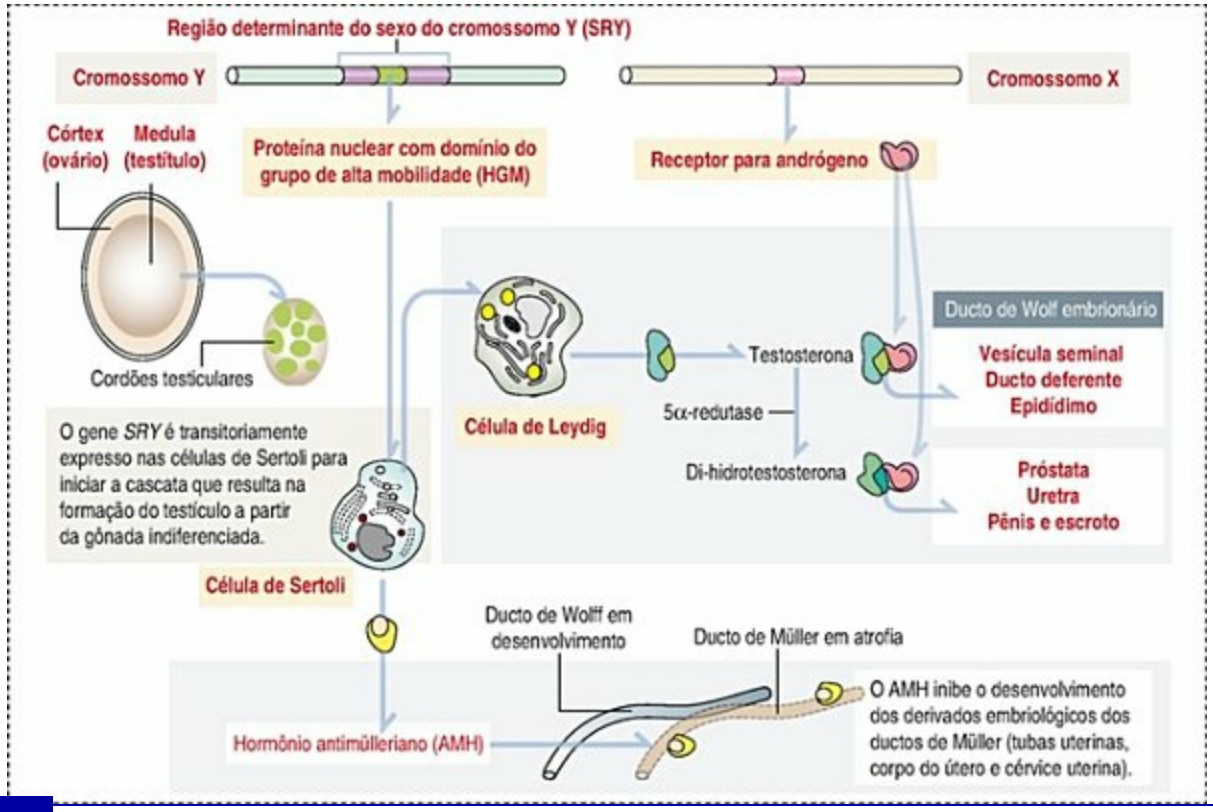


Figura 21-2 Diferenciação da gônada indiferenciada em testículo

Por volta de 8 semanas de gestação, as células de Leydig fetais produzem testosterona, a qual é regulada pela gonadotrofina coriônica humana placentária (hCG), uma vez que a hipófise fetal não está secretando hormônio luteinizante (LH).

A extremidade cefálica dos ductos de Wolff (também chamados de ductos mesonéfricos) formam o epidídimo, o ducto deferente e o ducto ejaculador. Um divertículo de cada um dos ductos deferentes forma as vesículas seminais.

A próstata e a uretra se desenvolvem do seio urogenital. A próstata tem duas origens: o epitélio glandular se forma a partir de evaginações do endoderma da uretra prostática; o estroma e o músculo liso são derivados do mesoderma ao redor.

Na ausência de andrógenos, os ductos de Wolff regridem e a próstata não se desenvolve. Se altos níveis de andrógenos estão presentes no **feto feminino**, tanto os ductos de Müller como os ductos de Wolff podem persistir (**Quadro 21-A**).

Quadro 21-A Desenvolvimento da genitália interna

- Quando o **AMH derivado das células de Sertoli não está presente**, os ductos de Müller se transformam nas tubas uterinas (trompas de Falópio), no corpo do útero, na cérvice uterina e na parte superior da vagina (cúpula ou fórnice da vagina).
- Quando a **testosterona derivada das células de Leydig está presente**, os ductos de Wolff se transformam nos epidídimos, nos ductos deferentes, nas vesículas seminais e nos ductos ejaculatórios.
- Quando a **5α-redutase está presente, a testosterona é convertida em di-hidrotestosterona (DHT)**. A DHT induz o tubérculo genital, as pregas genitais, as eminências labioescrotais (ou genitais) e o seio urogenital a se

transformarem no pênis, no escroto e na próstata.

- Quando a **DHT não está presente**, o tubérculo genital, as pregas genitais, as eminências labioescrotais e o seio urogenital se transformam nos lábios maiores, nos lábios menores, no clitóris e na parte inferior da vagina (vagina de copulação).

Descida do testículo

O **gubernáculo** se forma no polo inferior do testículo, passa obliquamente através da parede abdominal e fixa o testículo à eminência escrotal. Por volta da 28ª semana, o testículo se movimenta em direção ao anel inguinal. O gubernáculo traciona e o testículo desce para o interior do escroto (bolsa testicular). Para detalhes adicionais, veja Criptorquidismo (ou testículo não descido) no Capítulo 20, Espermatogênese.

Significado clínico: síndrome de Klinefelter

A síndrome de Klinefelter é observada em homens com **cromossomo X extra** (**47,XXY**). Indivíduos com essa síndrome (1) são homens sob o ponto de vista fenotípico (presença do cromossomo Y); (2) têm testículos pequenos e poucas células espermatogênicas estão presentes; (3) têm altos níveis de hormônio folículo estimulante (FSH) devido à função anormal das células de Sertoli (insuficiência na produção de inibina); (4) têm baixos níveis de testosterona, porém apresentam **altos níveis de estradiol**.

O excesso de estradiol pode levar à feminilização fenotípica, incluindo a ocorrência de **ginecomastia**.

Significado clínico: síndrome da insensibilidade aos andrógenos (SIA) (feminilização testicular)

A síndrome de insensibilidade aos andrógenos (SIA ou AIS, *androgen insensitivity syndrome*) resulta de um defeito completo ou parcial no gene que controla a expressão do **receptor para andrógenos**. Esse gene está localizado no cromossomo X.

Embora o cariótipo seja 46,XY, uma deficiência na ação dos andrógenos resulta na falha do desenvolvimento dos ductos de Wolff e na regressão dos ductos de Müller porque os testículos, e consequentemente o hormônio AMH derivado das células de Sertoli, estão presentes.

Não há **genitália interna** funcional presente em pacientes com SIA; os testículos permanecem no abdome (lembre-se de que os andrógenos estimulam a descida testicular).

A **genitália externa** se desenvolve como genitália feminina. Os indivíduos com

insensibilidade completa aos andrógenos apresentam lábios vulvares, clitóris e vagina curta (essas estruturas não são derivadas dos ductos de Müller). Pelos púbicos e axilares estão ausentes (o desenvolvimento dos pelos terminais nas áreas genital e axilar é dependente de andrógenos).

Na puberdade, a produção tanto de andrógenos como de estradiol aumenta (este último derivado da aromatização periférica de andrógenos). Os andrógenos não inibem a secreção de LH (um receptor para andrógenos defeituoso impede a inibição do LH por feedback), e os níveis plasmáticos de andrógenos permanecem altos.

Significado clínico: deficiência da 5α-redutase

Um defeito na atividade da enzima 5α-redutase resulta na produção reduzida de di-hidrotestosterona (DHT). Esses indivíduos têm genitália interna normal (o desenvolvimento dos ductos de Wolff é dependente de andrógenos), porém a genitália externa não é masculinizada. Eles são frequentemente confundidos com meninas ao nascimento.

VIAS GENITAIS ONDE OCORRE A MATURAÇÃO DOS ESPERMATOZOIDES

Após o transporte para a **rede testicular** através da ligação com os **túbulos retos** (Fig. 21-3), os espermatozoides entram nos **dúctulos** (**ductos**) **eferentes**. Os dúctulos eferentes ligam a rede testicular ao segmento inicial do ducto do epidídimo, um ducto irregularmente enovelado que se estende até o **ducto** (ou **canal**) **deferente**.

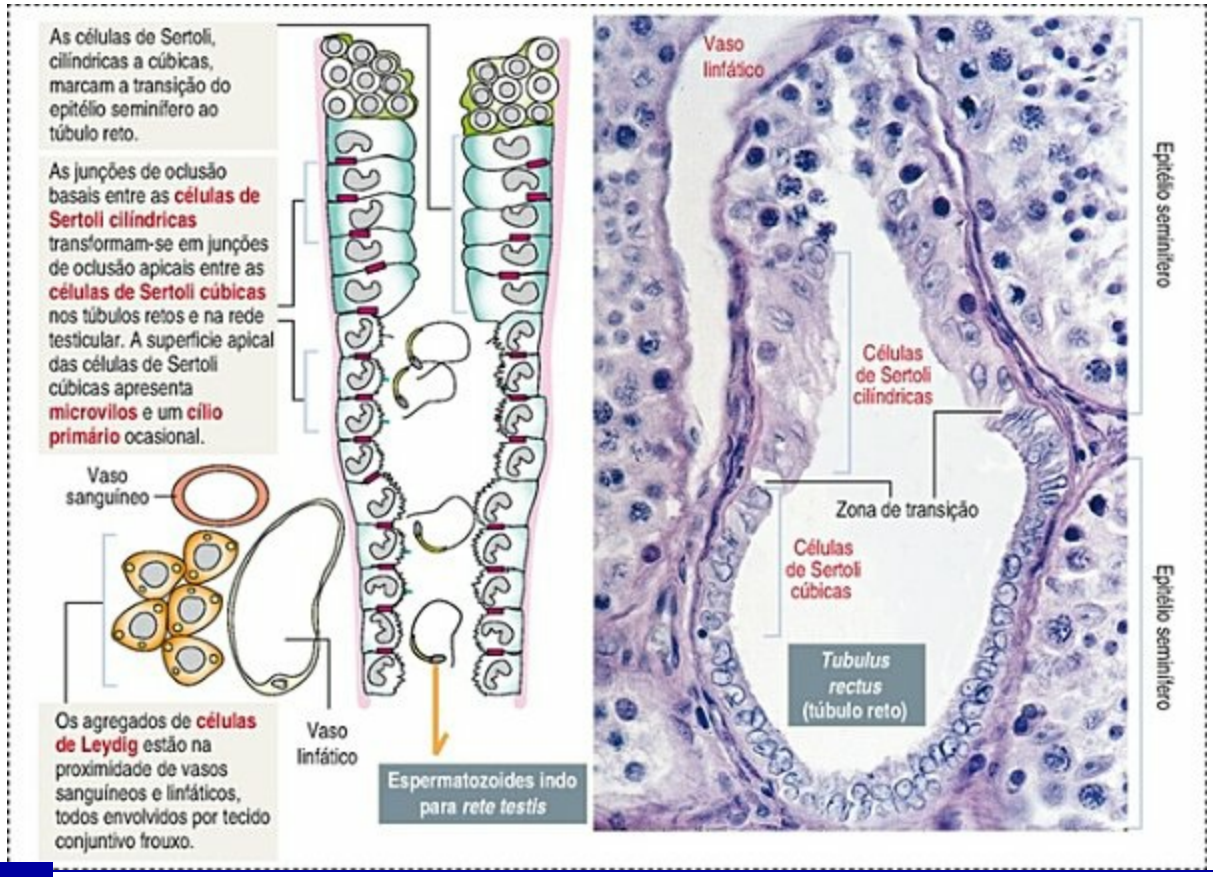


Figura 21-3 Transporte dos espermatozoides dos testículos para a rede testicular através dos túbulos retos

Os **túbulos retos** estão localizados no mediastino testicular. Eles são revestidos por **epitélio cúbico simples** cujas células apresentam características estruturais similares às das células de Sertoli, exceto pelo fato de que as junções de oclusão agora se encontram no polo ou superfície apical, isto é, próximas ao **domínio apical**, em vez de estarem no polo basal. Células espermatogênicas não estão presentes nos túbulos retos.

A **rede testicular** (ou *rete testis*) é formada por canais irregularmente anastomosados no interior do mediastino testicular (Fig. 21-4). Esses canais são revestidos por **epitélio cúbico simples**, com fibroblastos e células mioides ao redor. A parede é circundada por vasos linfáticos e sanguíneos associados a grandes aglomerados de células de Leydig.

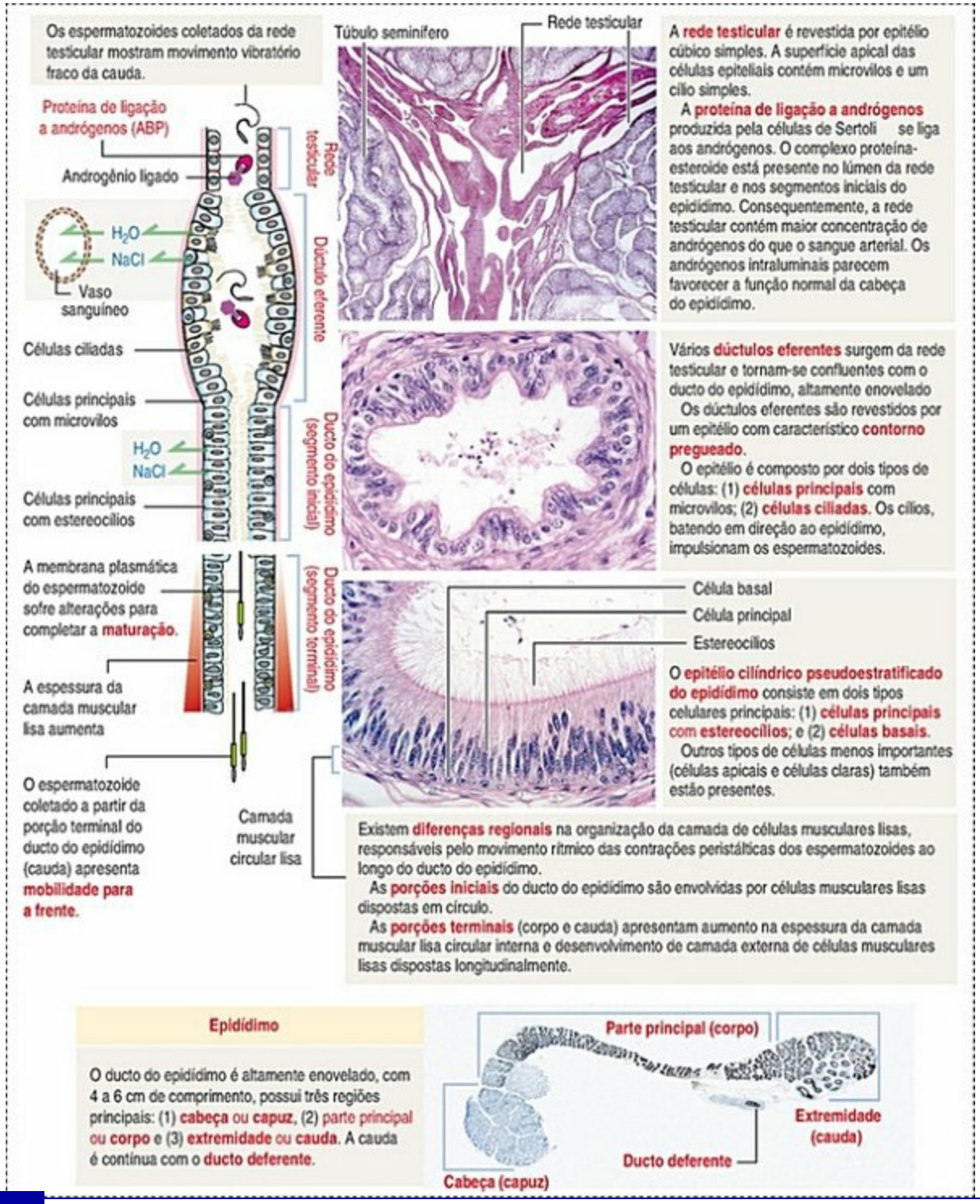


Figura 21-4 Transporte dos espermatozoides e reabsorção de fluido no dúctulo eferente e epidídimo proximal

Cerca de 12 a 20 **dúctulos** (ou **ductos**) **eferentes** ligam a rede testicular ao epidídimo após penetrarem a túnica albugínea testicular. Cada dúctulo eferente é revestido por um **epitélio cilíndrico simples** com **células principais apresentando microvilos** — com função na reabsorção de líquido a partir do lúmen — e **células ciliadas**, as quais contribuem para o transporte dos **espermatozoides** ainda **imóveis** em direção ao epidídimo. **O epitélio tem um característico contorno pregueado que permite a identificação dos dúctulos eferentes** (Fig. 21-4). Uma delgada camada circular interna de **células musculares lisas** encontra-se abaixo do epitélio e de sua lâmina basal.

O **epidídimo** é um tubo altamente enovelado (com 4 a 6 cm de comprimento) onde os espermatozoides amadurecem (adquirem um **padrão de mobilidade** essencial à sua **capacidade de fertilização**).

O ducto do epidídimo está subdividido em três segmentos principais: (1) **cabeça** ou **capuz**; (2) **parte principal** ou **corpo**; e (3) **extremidade** ou **cauda** (Fig. 21-4).

O epitélio é **cilíndrico pseudoestratificado** com **estereocílios** longos e ramificados. O epitélio apresenta **dois tipos celulares principais** (Fig. 21-5):

1. **Células principais** cilíndricas, que se estendem desde a superfície (voltada para o lúmen) até a lâmina basal. O polo apical das células principais apresenta **estereocílios ramificados**, Aparelho de Golgi bem desenvolvido, lisossomas e vesículas.
2. **Células basais** associadas à lâmina basal. As células basais são consideradas células indiferenciadas, precursoras das células principais.

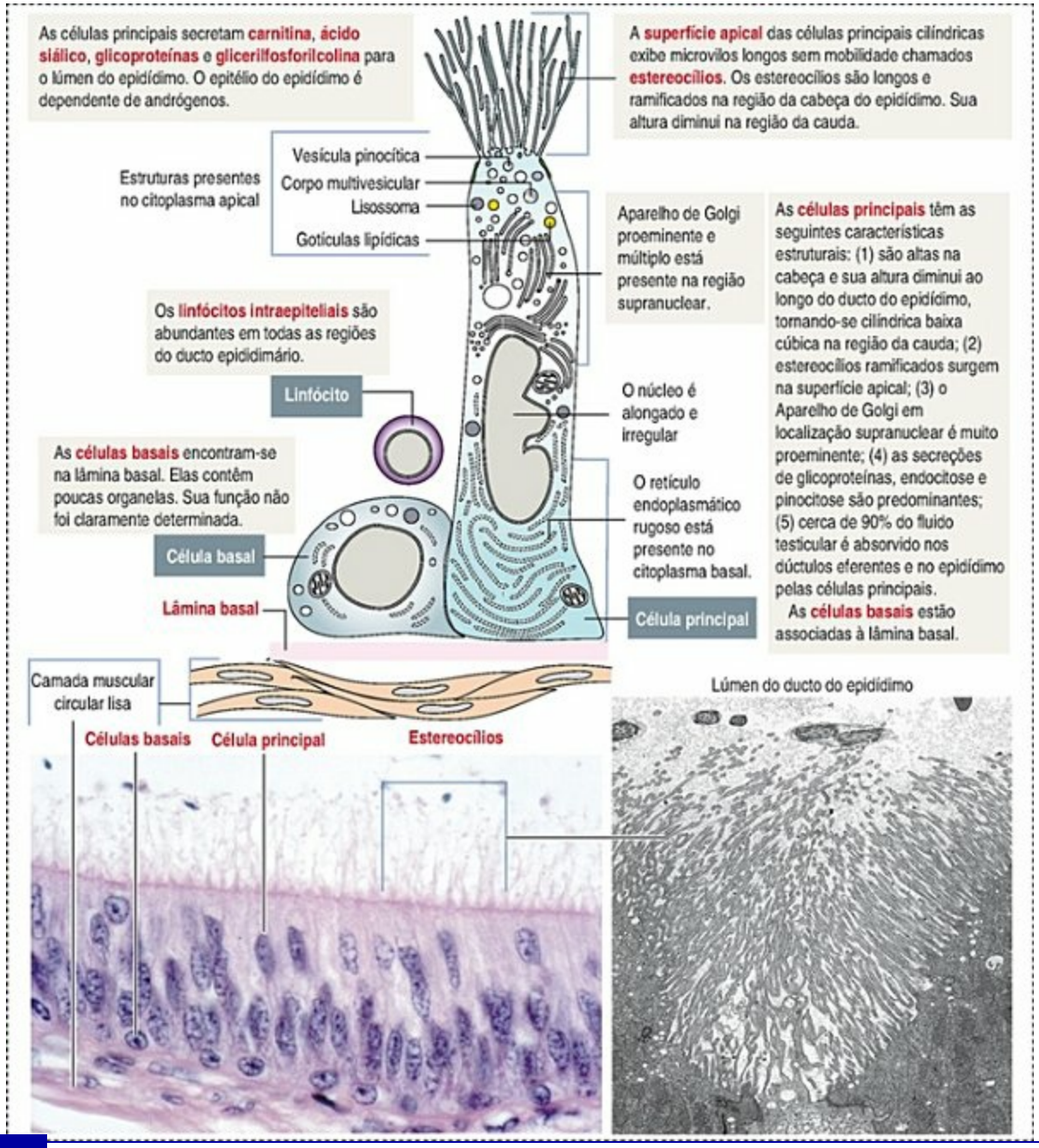


Figura 21-5 Epidídimo

Outros tipos celulares são as **células apicais**, ricas em mitocôndrias e predominantes na cabeça do epidídimo, e as **células claras**, predominantes na cauda do epidídimo. **Linfócitos intraepiteliais** estão distribuídos por todo o epidídimo. Eles podem ser um importante componente da barreira imunológica do epidídimo.

A **altura do epitélio** varia em relação ao segmento do ducto do epidídimo. O epitélio é **mais alto na região da cabeça** e **mais baixo na região da cauda**. De forma contrária, o diâmetro do lúmen do ducto do epidídimo é mais estreito na região da cabeça e mais largo na região da cauda.

Uma **camada circular interna de músculo liso**, de espessura crescente da cabeça em direção à cauda, e uma **camada longitudinal externa** visível a partir do corpo em diante, circundam o epitélio e a lâmina basal. A camada muscular apresenta **movimentos peristálticos** para facilitar o transporte de espermatozoides ao longo do

ducto do epidídimo (**Quadro 21-B**).

Quadro 21-B Ducto do epidídimo

O epidídimo apresenta três principais funções:

- **Transporte de espermatozoides** por peristalse para a região de armazenamento, a cauda do epidídimo. O tempo de maturação dos espermatozoides no epidídimo é de 2 a 12 dias.
- **Armazenamento de espermatozoides** até a ejaculação.
- **Maturação de espermatozoides.** Os espermatozoides coletados da cabeça do epidídimo são incapazes de fertilizar. A capacidade de fertilização é adquirida do corpo até a cauda do epidídimo.

 A maturação dos espermatozoides inclui:
 Estabilização da cromatina condensada.
 Modificações da carga de superfície da membrana plasmática.
 Aquisição de novas proteínas superficiais pelos espermatozoides.
 Aquisição de mobilidade para a frente pelos espermatozoides.

- O desenvolvimento dos ductos dos epidídimos, derivados dos ductos de Wolff, requer a expressão normal dos genes *Homeobox A10 (Hoxa10)* e *Hoxa11*. Mutações nos genes que codificam as **proteínas morfogenéticas ósseas (Bmp) 4, Bmp7 e Bmp8** resultam na diferenciação defeituosa de segmentos específicos do ducto do epidídimo.

O **ducto deferente** (ou canal deferente) é um tubo muscular de 45 cm de comprimento, com as seguintes características: (1) túnica mucosa, onde o epitélio de revestimento é **cilíndrico pseudoestratificado estereociliado**, semelhante ao do ducto do epidídimo e sustentado por uma lâmina própria de tecido conjuntivo com fibras elásticas; (2) a túnica muscular apresenta **camadas interna** e **externa** de fibras musculares lisas orientadas longitudinalmente, separadas por uma **camada circular média**, também de músculo liso; e (3) a túnica adventícia, a camada mais externa, é formada por tecido conjuntivo frouxo com células adiposas.

Além do ducto deferente, o **funículo** (ou **cordão**) **espermático** contém os seguintes componentes (Fig. 21-6): (1) o **músculo cremaster**, (2) **artérias** (artéria espermática, artéria cremastérica e a artéria para o ducto deferente), (3) **veias do plexo pampiniforme** e (4) **nervos** (ramo genital do nervo genitofemoral, nervo cremastérico e ramos simpáticos do plexo testicular). Todas essas estruturas são envolvidas por **tecido conjuntivo frouxo**.

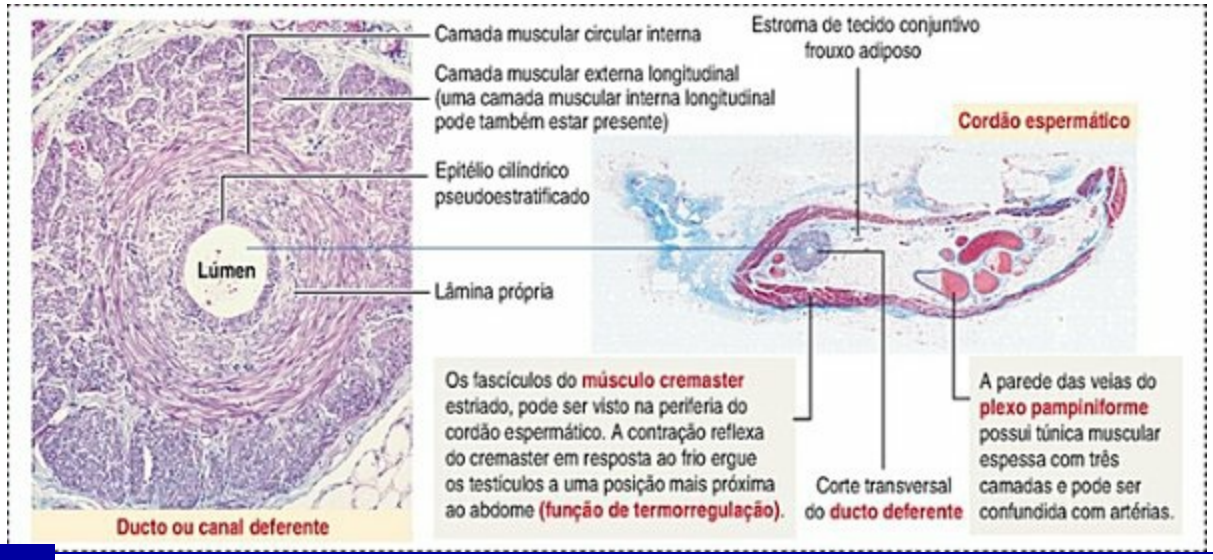


Figura 21-6 Cordão espermático

Uma **ampola**, a porção dilatada do ducto deferente, deságua na uretra passando pelo interior da próstata. Essa extremidade distal do ducto deferente recebe os ductos das glândulas seminais (vesículas seminais), formando os **ductos ejaculatórios**, os quais passam através da próstata para lançar a secreção dentro da uretra prostática lateralmente à crista uretral no colículo seminal).

Glândulas genitais acessórias

As glândulas acessórias do sistema genital masculino incluem duas **vesículas** (ou **glândulas**) **seminais**, a **glândula próstata** e duas **glândulas bulbouretrais** de Cowper. As vesículas seminais e a próstata produzem a maior parte do líquido seminal, e sua função é regulada por andrógenos (testosterona e di-hidrotestosterona, DHT).

VESÍCULAS SEMINAIS

As vesículas seminais são glândulas dependentes de andrógenos. Cada vesícula seminal é uma evaginação da parede da ampola de cada canal deferente. Consiste em três componentes (Fig. 21-7): (1) **túnica adventícia** (camada externa de tecido conjuntivo envolvendo-as como se fosse uma cápsula); (2) **túnica muscular** (de músculo liso organizado em camadas circular interna e longitudinal externa) e (3) **túnica mucosa interna e altamente pregueada**, revestida por um **epitélio que varia do cúbico simples ao cilíndrico pseudoestratificado**.

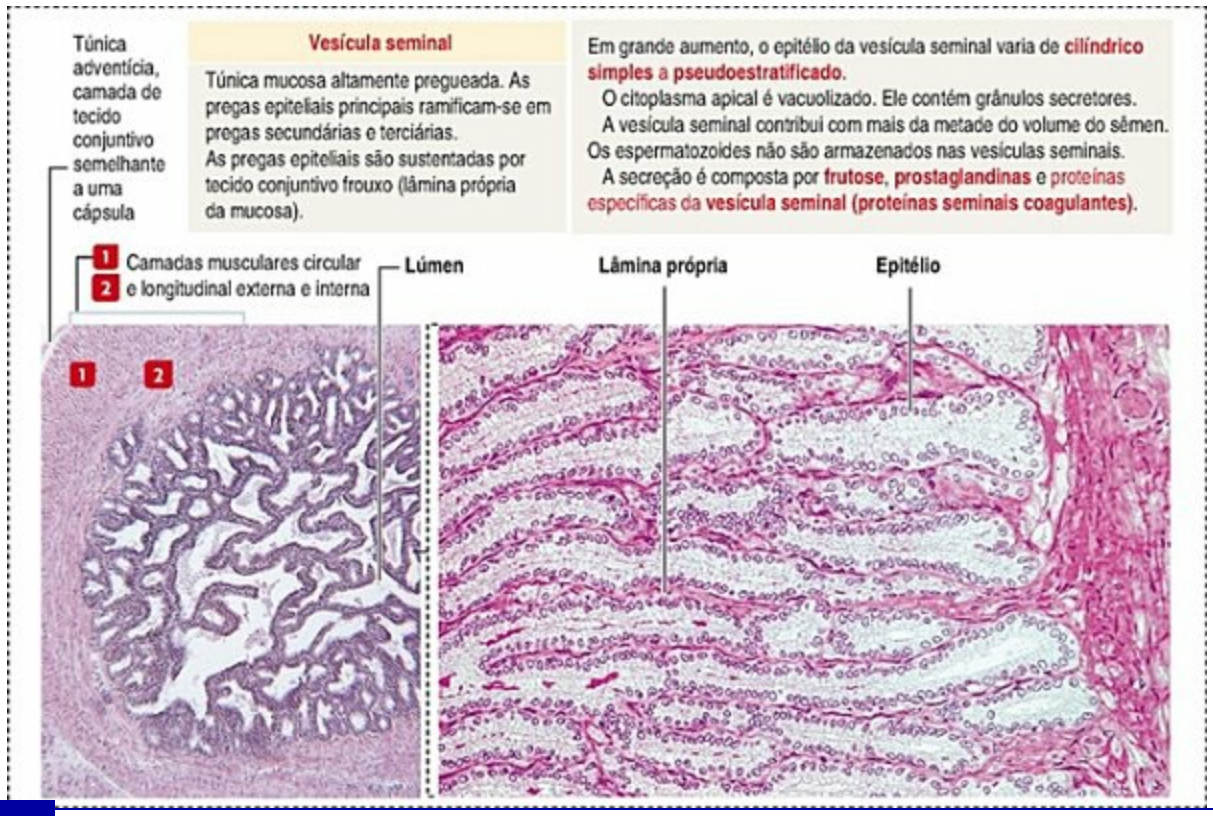


Figura 21-7 Vesícula seminal

As células epiteliais apresentam Aparelho de Golgi desenvolvido com vesículas contendo **grânulos de secreção**. As vesículas seminais secretam um líquido alcalino, viscoso, rico em **proteínas seminais coagulantes**, **frutose** e **prostaglandinas**. O líquido contribui com cerca de 70% a 80% do ejaculado humano.

A frutose é a maior fonte de energia para os espermatozoides ejaculados. As vesículas seminais não armazenam espermatozoides. Elas se contraem durante a ejaculação. O ducto excretor de cada vesícula seminal penetra na próstata após se unir com o ducto deferente para formar o ducto ejaculatório (Fig. 21-8).

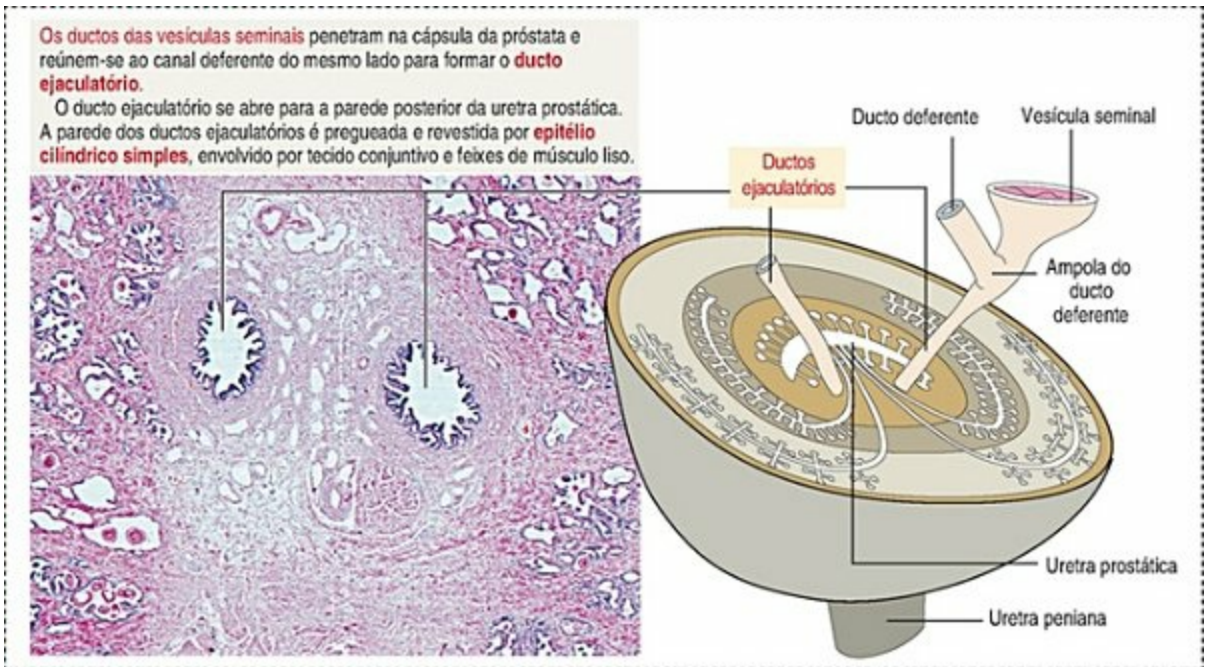


Figura 21-8 Ductos ejaculatórios

PRÓSTATA

A próstata é a maior glândula acessória do sistema genital masculino circundada por uma cápsula. Ela é constituída por 30 a 50 **glândulas tubuloalveolares** que lançam seu conteúdo na **uretra prostática** através de longos ductos excretores.

As glândulas da próstata estão dispostas em três zonas (Fig. 21-9): (1) uma **zona central** com **glândulas mucosas periuretrais**, (2) uma **zona de transição** com **glândulas submucosas periuretrais** e (3) uma **zona periférica** consistindo em **glândulas ramificadas** (**compostas**). Cerca de 70% a 80% dos casos de câncer de próstata se originam na zona periférica.

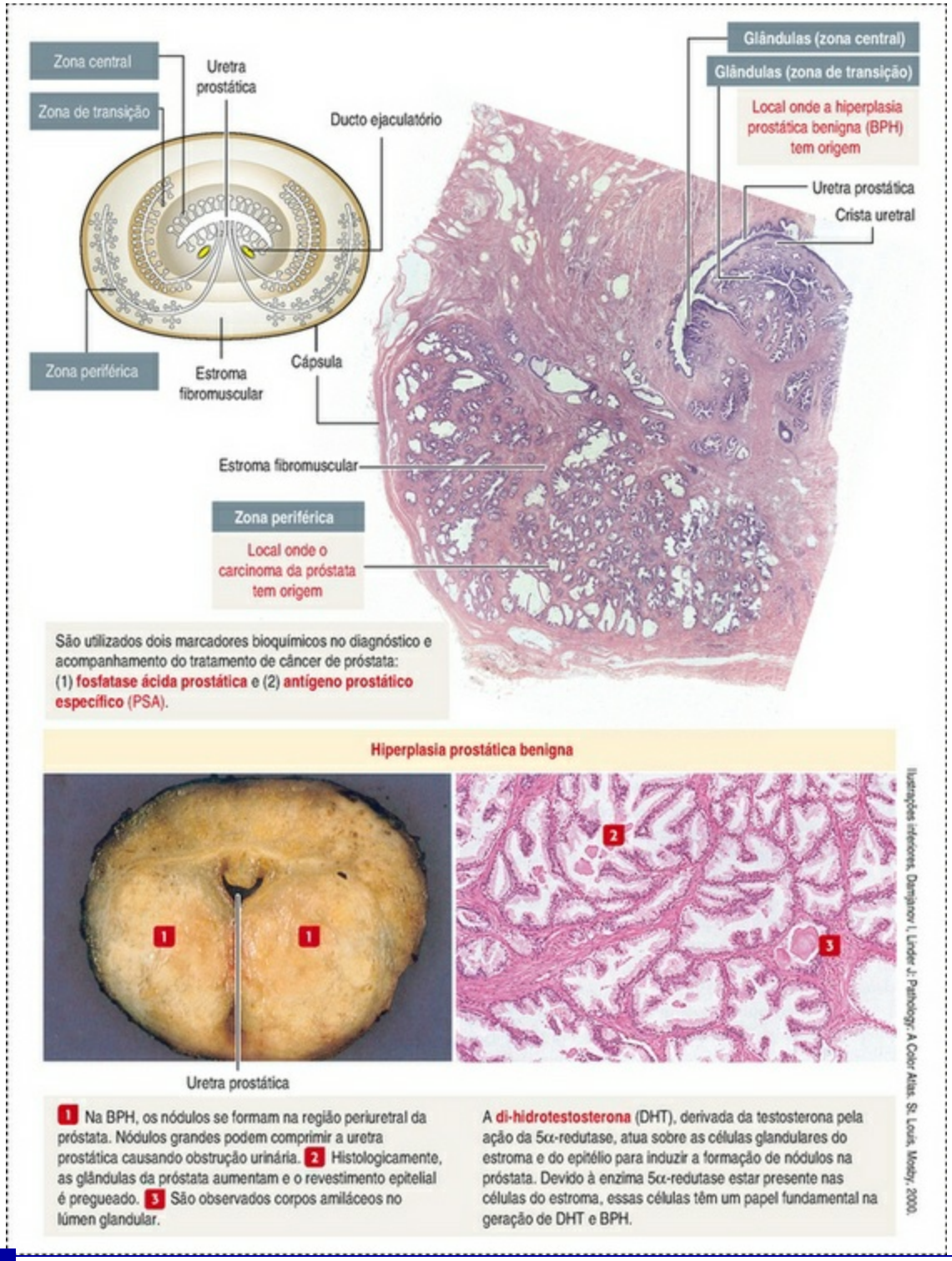


Figura 21-9 Próstata

As glândulas da próstata são revestidas por **epitélio colunar** ou **cilíndrico simples** a **pseudoestratificado** (Fig. 21-10). O lúmen glandular pode conter **concreções** (**corpos amiláceos**) ricos em glicoproteínas e, às vezes, também representando um sítio de **deposição de cálcio**. As células contêm retículo endoplasmático granular e Aparelho de Golgi abundantes.



Figura 21-10 Glândulas tubuloalveolares da próstata

A próstata produz um líquido alcalino rico em zinco que neutraliza o conteúdo vaginal ácido, fornece nutrientes e transporte para os espermatozoides e liquefaz o sêmen.

Os produtos de secreção de natureza proteica incluem a **fosfatase ácida específica da próstata**, um **antígeno prostático específico** (**PSA**, um valioso marcador para a detecção precoce de câncer de próstata), **amilase** e **fibrinolisina**.

Significado clínico: hiperplasia prostática benigna e câncer de próstata

A **hiperplasia prostática benigna** (ou **HPB**) é um aumento não canceroso da próstata que pode restringir o fluxo de urina através da uretra prostática.

As glândulas prostáticas periuretrais mucosas (zona central) e submucosas (zona de transição) e o estroma sofrem **hiperplasia nodular** (Fig. 21-9) em homens idosos.

A hiperplasia nodular provoca:

1. Dificuldade na micção e obstrução urinária causada por compressão da uretra prostática devido ao crescimento nodular.
2. Retenção de urina na bexiga ou incapacidade de esvaziamento completo da bexiga urinária. A possibilidade de infecção leva à inflamação da bexiga urinária (**cistite**) e à infecção renal (**pielonefrite**). A retenção urinária aguda e persistente necessita de cateterização de emergência.

A HPB é causada pela **DHT**, um metabólito da testosterona (Fig. 21-11). A enzima **5α-redutase**, presente principalmente em **células do estroma** prostático, converte a testosterona em DHT.

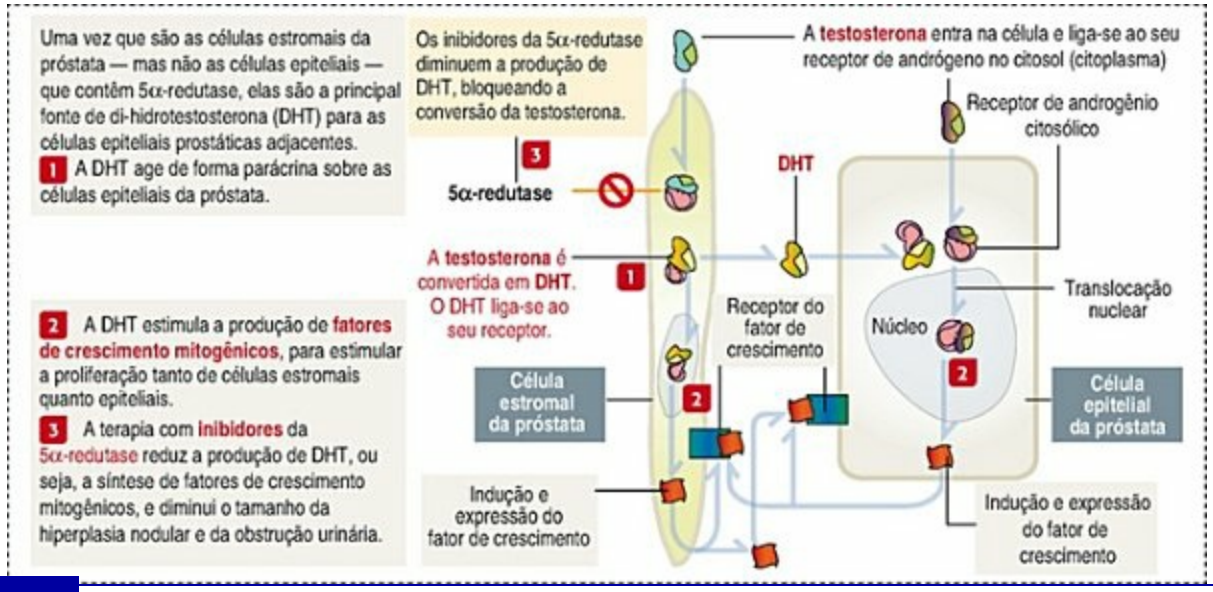


Figura 21-11 Interação de células epiteliais e estromais da próstata

A DHT se liga a receptores de andrógenos, localizados no citosol e no núcleo, para induzir a expressão de **fatores de crescimento** mitogênicos para o epitélio prostático e para as células do estroma. Inibidores da 5α-redutase reduzem a produção de DHT, diminuem a hiperplasia nodular periuretral e aliviam a obstrução urinária.

O **carcinoma de próstata** se origina das glândulas prostáticas principais da zona periférica, mais distantes da uretra. Os sintomas urinários não estão presentes no estágio inicial, e o crescimento tumoral é frequentemente detectado por palpação digital da próstata, pela elevação dos níveis séricos de **PSA** ou por dor lombar causada por **metástase** vertebral. A **biópsia**, por via transperineal ou transretal, se necessária, confirma o diagnóstico clínico.

Como na HPB, os andrógenos também desempenham um papel no desenvolvimento do carcinoma de próstata. O crescimento do tumor pode ser controlado por meio da redução da produção de androgênios (por exemplo, utilizando o hormônio liberador de LH [LH-RH] agonista e antiandrógeno) ou, no caso de câncer de próstata resistente ao hormônio, por meio de **orquiectomia** (remoção cirúrgica dos testículos, a maior fonte de andrógenos) e quimioterapia.

A cirurgia (prostatectomia radical por meio de cirurgia retropúbica ou perineal) e a radioterapia (radioterapia por irradiação externa ou implantes radioativos na próstata) são procedimentos adequados quando o tumor está localizado, confirmado por técnicas de imagem computatorizadas.

URETRA MASCULINA E FEMININA

A uretra no **homem** tem 20 cm de comprimento e apresenta três segmentos:

1. **Uretra prostática**, que recebe produtos de secreção transportados pelos ductos ejaculatórios e pelos ductos das glândulas prostáticas.

2. **Uretra membranosa**, o segmento mais curto.

3. **Uretra peniana**, que recebe os ductos das glândulas bulbouretrais (Fig. 21-12).

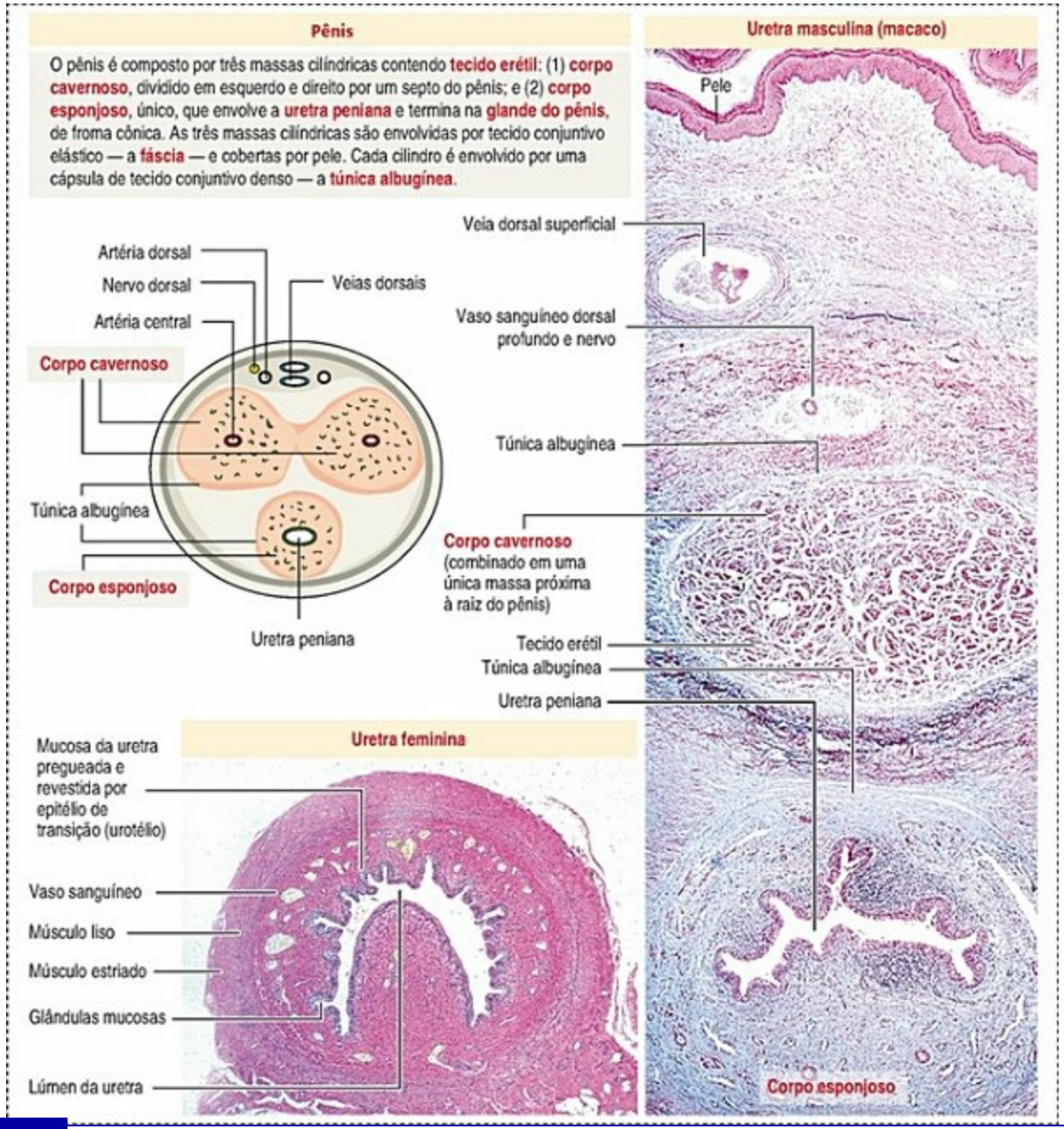


Figura 21-12 Uretra feminina e masculina

O epitélio da uretra prostática é o **epitélio de transição** (ou **urotélio**). O epitélio torna-se cilíndrico e varia de pseudoestratificado a estratificado, na uretra membranosa e na uretra peniana. A **camada muscular** na uretra membranosa é representada por um esfíncter de músculo liso (involuntário) e um esfíncter de músculo estriado (voluntário). Ela controla a passagem de urina ou de sêmen.

A uretra na **mulher** tem 4 cm de comprimento e é revestida por um **epitélio de transição** que se torna um epitélio cilíndrico e varia de pseudoestratificado a estratificado pavimentoso não ceratinizado próximo ao meato uretral. A mucosa contém glândulas mucosas (Fig. 21-12). A camada de músculo liso é circundada externamente

por uma camada circular de músculo estriado que fecha a uretra quando contraída.

GLÂNDULAS BULBOURETRAIS

As glândulas bulbouretrais são compostas por vários lóbulos contendo porções secretoras tubuloalveolares e um ducto excretor principal revestido por epitélio cilíndrico estratificado. O epitélio de revestimento das porções secretoras é cilíndrico e elabora um produto de secreção mucoso. A secreção, contendo grande quantidade de **galactose** e quantidade moderada de **ácido siálico**, é descarregada no interior da **uretra peniana**. Essa secreção tem **função de lubrificação** e precede a emissão do sêmen ao longo da uretra peniana (líquido pré-ejaculatório).

PÊNIS

O pênis é composto por três massas cilíndricas de **tecido erétil** (Fig. 21-12): o **corpo cavernoso**, dividido em duas metades direita e esquerda pelo septo do pênis, e o **corpo esponjoso** ventral, que circunda a uretra peniana. As três colunas de tecido erétil convergem para formar o corpo do pênis. A extremidade distal do corpo esponjoso forma a **glande do pênis**.

O corpo cavernoso e o corpo esponjoso contêm cavernas ou espaços, contendo vasos sanguíneos irregulares e comunicantes ou sinusoides, supridos por uma artéria e drenados por veias. Durante a ereção, o sangue arterial preenche os sinusoides, os quais aumentam de tamanho e comprimem as veias de drenagem (Fig. 21-13).

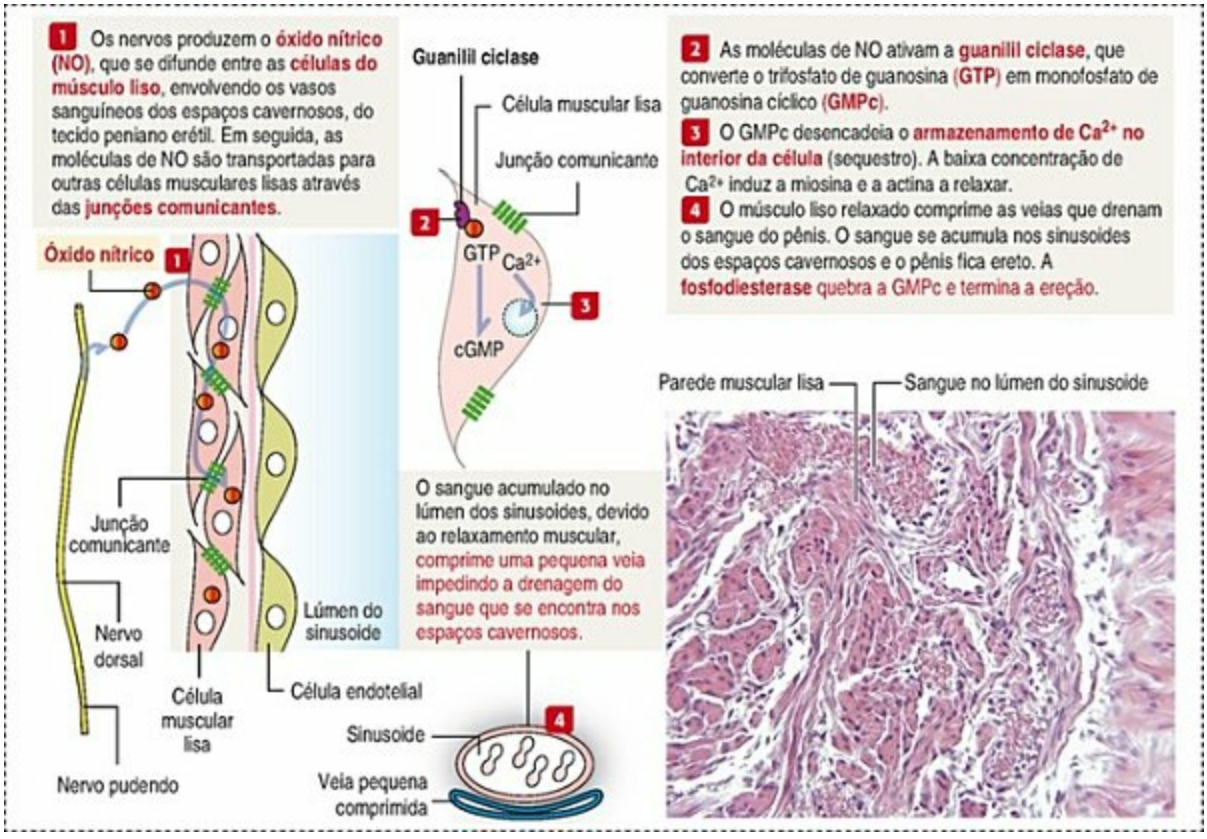


Figura 21-13 Mecanismo da ereção peniana

Duas substâncias químicas controlam a ereção: o **óxido nítrico** e a **fosfodiesterase** (Fig. 21-13).

1. A estimulação sexual, iniciada no córtex cerebral e hipotálamo, e por via descendente através da medula espinal, até os nervos autônomos no pênis, faz com que os ramos do **nervo dorsal**, que representa a extremidade terminal do nervo pudendo, produzam **óxido nítrico**.

 As moléculas de óxido nítrico se espalham rapidamente através de **junções comunicantes** entre as **células musculares lisas**, presentes nos espaços cavernosos, que circundam os sinusoides. Dentro das células musculares lisas, as moléculas de óxido nítrico ativam a **guanilil ciclase** para produzir a **monofosfato de guanosina cíclico** (**GMPc**) a partir do **trifosfato de guanosina** (**GTP**).

 O GMPc **relaxa as células musculares lisas da parede** dos espaços cavernosos, que circundam os sinusoides, por meio da entrada e **sequestro de Ca^{2+}** em sítios de armazenamento intracelular. As concentrações reduzidas de Ca^{2+} citoplasmático determinam o relaxamento das células musculares lisas, o que leva ao acúmulo de sangue nos sinusoides dos espaços cavernosos pelo rápido fluxo de sangue arterial a partir das artérias dorsais e cavernosas (Fig. 21-13). Os espaços cavernosos cheios de sangue comprimem as pequenas veias que drenam o sangue do pênis, e o órgão se torna ereto.
2. A enzima **fosfodiesterase** (PDE) é produzida para destruir o GMPc e terminar a ereção. Através do bloqueio da atividade da fosfodiesterase, os níveis de GMPc permanecem elevados e o pênis permanece ereto.

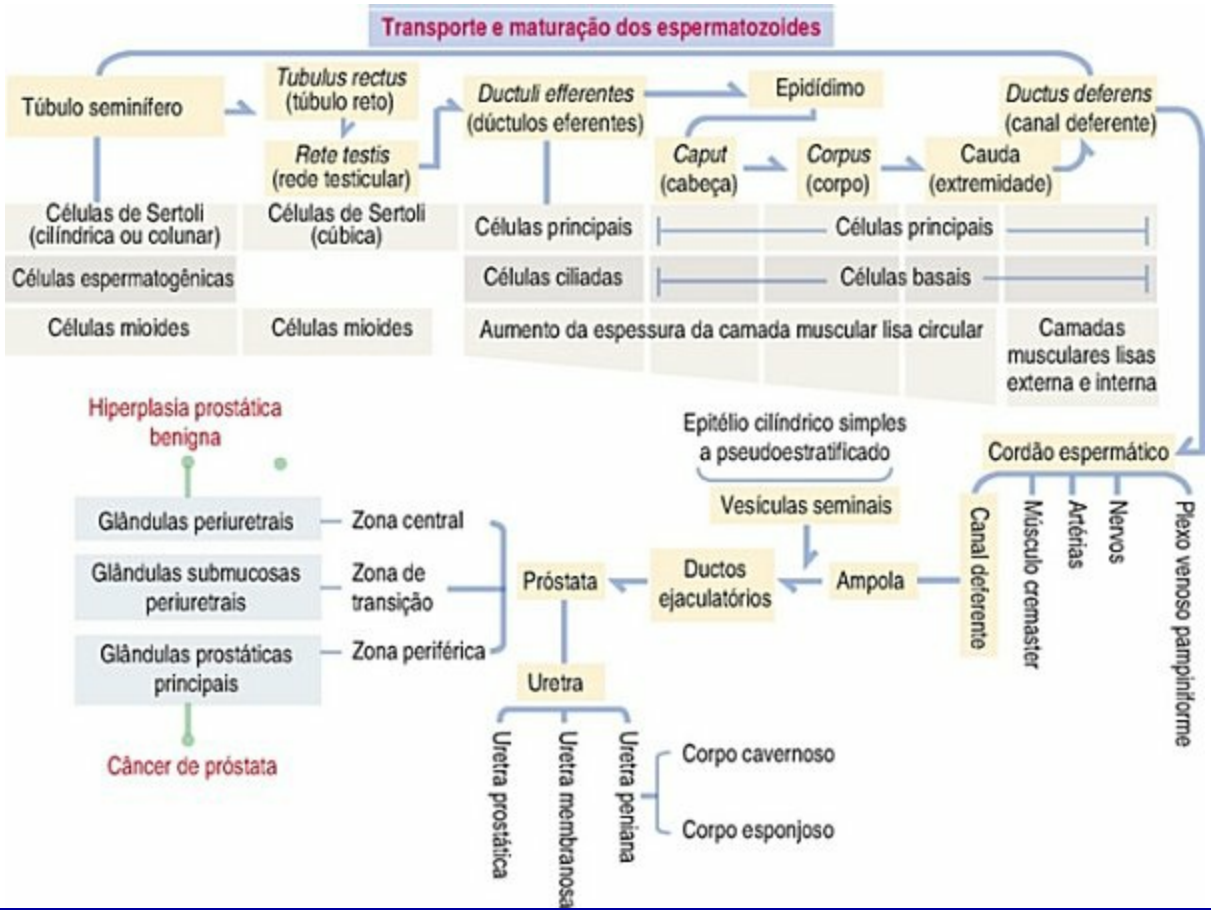
Significado clínico: disfunção erétil

Fatores que afetam a via descendente córtex cerebral-hipotálamo-medula espinal-nervo autônomo e doenças vasculares podem causar disfunção erétil. Lesões traumáticas da cabeça e da medula espinal, acidente vascular cerebral, doença de Parkinson e doenças sistêmicas, tais como diabetes e esclerose múltipla, reduzem a função nervosa e levam à disfunção erétil. Além disso, distúrbios de ansiedade podem ser causa primária da disfunção erétil.

A droga sildenafil (Viagra®) foi originariamente testada como tratamento para a insuficiência cardíaca. Durante os ensaios clínicos, foi observado que número significativo de pacientes estava tendo ereções após sua administração. Essa observação iniciou um estudo clínico independente para avaliar o efeito do sildenafil no tratamento da disfunção erétil.

No pênis, o sildenafil bloqueia uma fosfodiesterase específica encontrada em células musculares lisas e, por esse mecanismo, inibe a degradação do GMPc. Altos níveis de GMPc induzem a entrada e sequestramento de Ca^{2+} em sítios de armazenamento intracelular e induzem as células musculares lisas perissinusoidais dos espaços cavernosos ao relaxamento.

O sildenafil pode causar efeitos colaterais dependentes da dose, tais como rubor facial, desconforto gastrintestinal, cefaleia e visão azulada.



Mapa conceitual | Transporte e Maturação de Espermatozoides

Conceitos essenciais | Transporte e Maturação de Espermatozoides

- As **células germinativas primordiais (PGCs)**, as precursoras dos gametas feminino e masculino, têm origem extraembrionária. Elas aparecem na parede do saco vitelino no embrião de 4 semanas.

 Entre 4 e 6 semanas, as células germinativas primordiais migram para as cristas gonadais por **translocação** do saco vitelino até o intestino posterior, **migração** do intestino posterior até as cristas gonadais através do mesentério e **colonização** das cristas gonadais. A etapa de migração envolve a participação do **receptor c-*kit***, uma tirosina quinase, e o **fator de células-tronco**, o **ligante do receptor c-*kit***. A falta do receptor c-*kit* ou de seu ligante faz com que as cristas gonadais e as gônadas sejam deficientes em PGCs.

 Nas cristas gonadais, as PGCs contendo o padrão cromossômico XX ocupam o **córtex**, e as PGCs contendo o padrão XY ocupam a **medula**, a porção central das cristas gonadais. Após 7 semanas, a gônada indiferenciada contém um córtex, o qual se desenvolve em ovário, e uma medula, a qual se desenvolve em testículo.

O desenvolvimento do testículo é controlado pelo **fator determinante do testículo**, um produto do gene na **região determinante do sexo do cromossomo Y** (*SRY*).

Os componentes iniciais do testículo fetal são os **cordões testiculares**. Um cordão testicular contém **células de Sertoli** e **pré-espermatogônias** (também denominadas **gonócitos**) derivadas das PGCs. As células de Leydig estão presentes entre os cordões testiculares. As células de Sertoli fetais secretam **hormônio antimülleriano (AMH)**, o que induz regressão por apoptose dos ductos de Müller (ductos paramesonéfricos). As células de Leydig, estimuladas pela gonadotrofina coriônica humana, secretam **testosterona**. A testosterona é convertida em **di-idroxitestosterona (DHT)** pela enzima **5α-redutase**. A testosterona estimula as extremidades cefálicas dos ductos de Wolff (ductos mesonéfricos) a se desenvolverem no epidídimo, no ducto deferente e na vesícula seminal. A DHT estimula o desenvolvimento da próstata e da uretra a partir do seio urogenital. A testosterona e a DHT se ligam a um receptor de andrógenos, uma proteína presente tanto no núcleo como no citosol codificada por um gene no cromossomo X.

A **síndrome de Klinefelter** (47,XXY) é observada em homens com cromossomo X extra. Os indivíduos são homens sob o ponto de vista fenotípico, têm testículos atrofiados e os níveis sanguíneos de testosterona são baixos, mas os níveis de estradiol são altos. O excesso de **estradiol** causa **ginecomastia**.

A **síndrome da insensibilidade a andrógenos** (SIA, também chamada de feminilização testicular) é determinada por defeito parcial ou completo na expressão do **receptor para andrógenos**. São observadas falta de desenvolvimento dos ductos de Wolff e regressão dos ductos de Müller. Os testículos permanecem no abdome, e a genitália externa se desenvolve como feminina. Os níveis sanguíneos de andrógenos e estradiol são altos.

A **deficiência de 5α-redutase** determina diminuição na conversão de testosterona em DHT. Os indivíduos apresentam genitália interna normal, porém sua genitália externa é feminina.

- **Vias genitais onde ocorre a maturação dos espermatozoides**. Após saírem dos túbulos seminíferos, os espermatozoides imaturos seguem a seguinte via:
 1. *Tubuli recti* **(túbulos retos):** estruturas tubulares estreitas revestidas por epitélio cúbico simples. Junções de oclusão ocupam posição apical, em contraste com as junções de oclusão entre as células de Sertoli localizadas próximas à superfície basal.
 2. *Rete testis* **(rede testicular):** rede de canais anastomosados revestidos por epitélio cúbico simples cuja parede é constituída por células mioides e fibroblastos.
 3. *Ductuli efferentes* **(dúctulos ou ductos eferentes):** ligam a rede testicular à região inicial do ducto do epidídimo. O revestimento epitelial é formado por **células principais** com microvilos (em vez de estereocílios) e **células ciliadas**, envolvidas no transporte de espermatozoides não móveis em direção ao epidídimo. Agregados desses dois tipos celulares, diferentes na altura, dão ao epitélio uma característica **superfície pregueada**.
 4. **Epidídimo:** ducto altamente espiralado (4 a 6 cm de comprimento) com três regiões anatômicas típicas: cabeça, corpo e cauda. O epitélio de revestimento é cilíndrico pseudoestratificado estereociliado. A parede contém células musculares lisas. Os dois principais tipos celulares são as **células principais cilíndricas** com estereocílios apicais, e **células basais** associadas à lâmina basal. **Linfócitos intraepiteliais** são vistos com frequência. A altura das células principais **diminui** em direção à região de cauda. Consequentemente, o lúmen se torna progressivamente mais amplo. A espessura da parede muscular **aumenta** em direção à região da cauda do epidídimo.
 5. **Ducto deferente (canal deferente):** tubo muscular com 45 cm de comprimento, visto no **cordão espermático**.

O ducto deferente é revestido por túnica mucosa onde o **epitélio é cilíndrico pseudoestratificado estereociliado**. A túnica muscular é composta por uma **camada circular média circundada por camadas longitudinais interna e externa**. Outros componentes do cordão espermático incluem o **músculo cremaster**, **artérias** (artérias espermática, cremastérica e do ducto deferente), veias do **plexo pampiniforme** (importante para a transferência de calor da artéria espermática para o plexo pampiniforme de modo a manter a temperatura testicular a 2 a 3ºC abaixo da temperatura corporal, para a ocorrência normal da espermatogênese) e nervos. O ducto deferente termina em uma **ampola** dilatada que recebe o ducto da vesícula seminal para formar o **ducto ejaculatório**, o qual passa através da próstata.

- **Glândulas genitais acessórias**. As glândulas acessórias do sistema genital masculino são as vesículas seminais, a próstata e as glândulas bulbouretrais de Cowper.

Cada **vesícula seminal** é formada por três túnicas : (1) adventícia, externa, de tecido conjuntivo envolvendo-a como se fosse uma cápsula, (2) uma túnica média muscular e (3) uma **mucosa**, interna, **altamente pregueada, revestida por epitélio que varia de simples cúbico a cilíndrico pseudoestratificado** sustentado por uma lâmina própria. Sob a influência de andrógenos, o epitélio da vesícula seminal contribui com 70% a 85% de um líquido alcalino para o ejaculado humano. O líquido contém proteínas seminais coagulantes, frutose e prostaglandinas.

A próstata é uma glândula **tubuloalveolar ramificada (composta)**. As glândulas da próstata estão dispostas em três zonas: (1) **zona central**, com **glândulas mucosas periuretrais**, (2) **zona de transição**, com **glândulas submucosas periuretrais**, e (3) **zona periférica**, com glândulas tubuloalveolares ramificadas, denominadas **glândulas principais**. As glândulas apresentam porções secretoras que são revestidas por epitélio simples cúbico a cilíndrico pseudoestratificado. O lúmen glandular contém **corpos amiláceos**, rico em glicoproteínas. O líquido alcalino produzido pela próstata contém **fosfatase ácida** e **antígeno prostático específico (PSA)**. A natureza alcalina do sêmen neutraliza o ambiente vaginal ácido causado pelo ácido lático vaginal.

Aumento combinado das glândulas prostáticas periuretrais, mucosas e submucosas, e do estroma é responsável pela **hiperplasia prostática benigna (HPB)**. A HPB é determinada por fatores de crescimento com ação mitogênica, produzidos tanto por células do estroma prostático como por células epiteliais glandulares estimuladas pela di-hidrotestosterona (DHT). A testosterona é convertida a DHT pela enzima 5α-redutase. Agentes bloqueadores da atividade da 5α-redutase e antiandrógenos são utilizados no tratamento não cirúrgico da HPB. O **câncer de próstata** é o resultado da transformação maligna das glândulas prostáticas da zona periférica. Os níveis sanguíneos de PSA estão elevados em pacientes com câncer de próstata.

As **glândulas bulbouretrais** secretam um muco lubrificante para o interior da uretra peniana.

- **Uretra masculina e feminina**. A **uretra masculina** mede 20 cm de comprimento e consiste em três segmentos: (1) **uretra prostática**, cujo lúmen recebe o líquido transportado pelos ductos ejaculatórios e secreções das glândulas prostáticas; (2) **uretra membranosa**; e (3) **uretra peniana**, que recebe um líquido lubrificante das glândulas bulbouretrais. O epitélio da uretra prostática é o epitélio de transição (urotélio); os demais segmentos apresentam variações regionais, entre áreas de epitélio cilíndrico, pseudoestratificado a estratificado. Os esfíncteres de músculo liso e de músculo estriado esquelético estão presentes na uretra membranosa. A **uretra feminina** é mais curta (4 cm de comprimento) e revestida por um epitélio de transição, também com variações regionais. A mucosa contém glândulas mucosas. Camadas de músculo liso (interna) e de músculo estriado esquelético (externa) são observadas.
- **Pênis**. O pênis é constituído por três estruturas cilíndricas de tecido erétil: **corpo cavernoso, dividido**

lateralmente em direito e esquerdo pelo septo do pênis, e corpo esponjoso. As três estruturas cilíndricas convergem para formar o corpo do pênis. A extremidade distal do corpo esponjoso forma a glande do pênis. O tecido erétil contém espaços cavernosos contendo **sinusoides** supridos por sangue arterial e drenados por veias. Durante a ereção, o sangue arterial preenche os sinusoides, no interior dos espaços cavernosos, os quais comprimem os vasos venosos adjacentes, prevenindo a drenagem.

O **óxido nítrico**, produzido por ramos do nervo dorsal, se espalha através de junções comunicantes entre células musculares lisas, ao redor dos sinusoides, que preenchem os espaços cavernosos. Nas células musculares lisas, o óxido nítrico ativa a **guanilil ciclase** para produzir monofosfato de guanosina cíclico **(GMPc)** a partir do trifosfato de guanosina **(GTP)**. O GMPc relaxa o músculo liso através da entrada e sequestro de cálcio em sítios de armazenamento intracelular, e o sangue arterial se acumula nos sinusoides, tornando os espaços cavernosos distendidos, fazendo o pênis entrar em ereção. A enzima **fosfodiesterase** degrada o GMPc, terminando assim a ereção. O sildenafil, um inibidor da fosfodiesterase, é usado para impedir a rápida degradação do GMPc em casos de **disfunção erétil**.

22.

DESENVOLVIMENTO FOLICULAR E CICLO MENSTRUAL

DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA GENITAL FEMININO

Um importante aspecto no desenvolvimento do sistema genital feminino e masculino é o **estágio indiferenciado**. O conhecimento sobre a sequência de desenvolvimento a partir do estágio indiferenciado até o estágio diferenciado é útil na compreensão das anomalias estruturais que às vezes podem ser observadas. O sistema genital feminino é composto de **ovários**, **ductos** (**tuba uterina**, **útero** e **vagina**) e **genitália externa** (vulva, composta principalmente de **lábios maiores**, **lábios menores** e **clitóris**). O desenvolvimento desses componentes é resumido na próxima seção.

Desenvolvimento do ovário

Conforme discutido no Capítulo 21, Transporte e Maturação de Espermatozoides, **o córtex** da gônada primitiva se desenvolve em ovário. A região cortical da **gônada indiferenciada** contém inicialmente os **cordões sexuais primários** (quinta semana de desenvolvimento).

Uma semana mais tarde, as células dos cordões celulares primários degeneram e são substituídas por **cordões sexuais secundários** que dão origem aos cordões foliculares e circundam **ovogônias** individuais (Fig. 22-1).

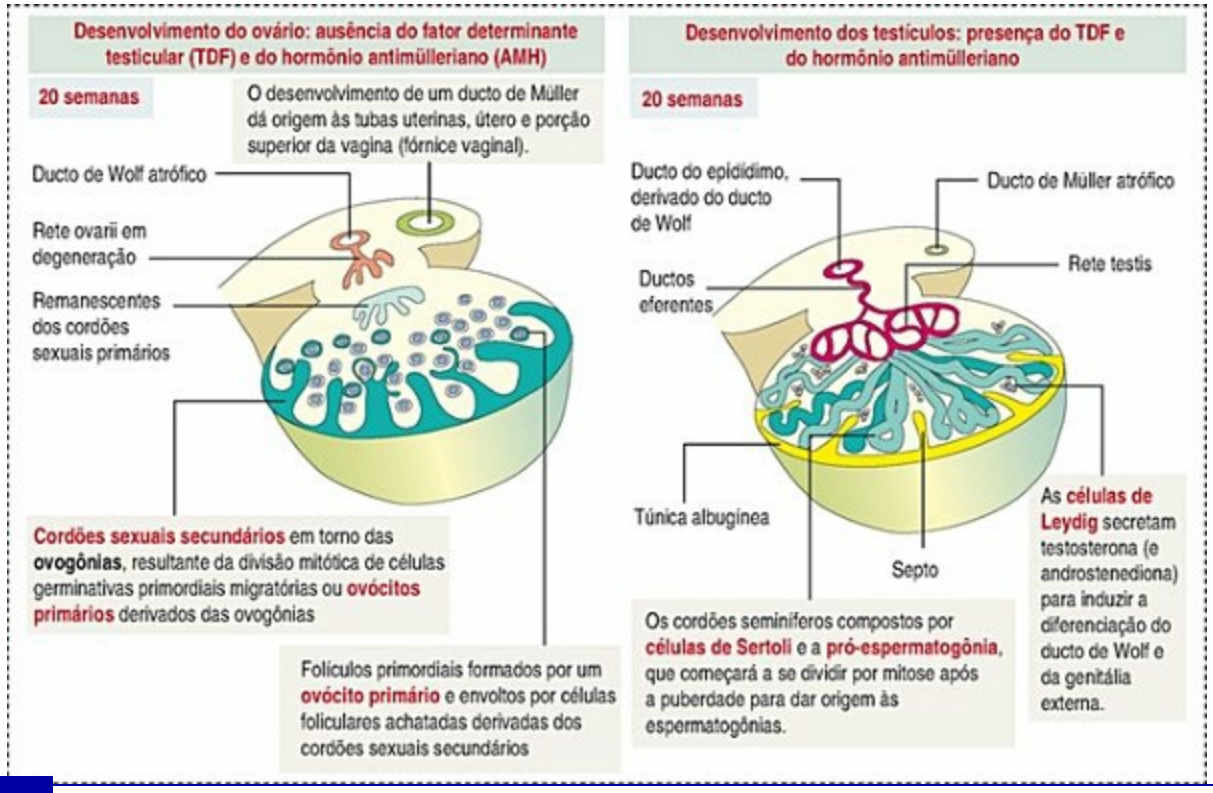


Figura 22-1 De gônada indiferenciada para ovário ou testículo

As ovogônias resultam da divisão mitótica de **células germinativas primordiais** que migraram a partir do saco vitelino. As células germinativas primordiais contêm dois cromossomos X. O **fator determinante testicular** (**TDF**), codificado pelo gene ***SRY***, **na região determinante do sexo do cromossomo Y**, não está presente, obviamente.

No ovário fetal, as ovogônias entram na prófase da meiose I para se tornarem **ovócitos primários**. Os ovócitos primários são presos após o término do *crossing-over* (troca de informações genéticas entre cromátides não irmãs de cromossomos homólogos). A **permanência da prófase da meiose I continua até a puberdade**, quando um ou mais folículos ovarianos são recrutados para iniciar seu desenvolvimento.

Desenvolvimento dos ductos genitais femininos

Durante o desenvolvimento, as **extremidades craniais dos ductos de Müller** permanecem separadas para formar as **tubas uterinas**, que se abrem na cavidade celômica (a futura cavidade peritoneal). Os **segmentos caudais dos ductos de Müller** se fundem para se transformar em **primórdio uterovaginal**, que se torna o **útero** e a **parte superior da vagina** (**cúpula vaginal** ou **fórnice**). Os **ligamentos largos** do útero, derivados de duas pregas peritoneais, se aproximam um do outro quando os ductos de Müller se fundem.

A **cloaca**, **primitiva**, é dividida pelo **septo urorretal** em duas regiões: (1) **seio urogenital**, **ventral** e (2) **canal anorretal**, **dorsal**.

O septo urorretal se funde com a membrana cloacal (o futuro local do períneo). A

membrana cloacal é dividida em **membrana anal dorsal** e **membrana urogenital ventral** e maior. Por volta da sétima semana, essas membranas se rompem.

O contato do primórdio uterovaginal com o seio urogenital resulta na formação da **placa vaginal**. A **canalização da placa vaginal** resulta no desenvolvimento da parte média e da parte inferior da vagina (vagina de copulação):

1. A massa sólida das células da placa vaginal estende-se desde o seio urogenital até o primórdio uterovaginal.
2. As células centrais da placa vaginal desaparecem, formando o lúmen da vagina.
3. As células periféricas persistem e formam o epitélio vaginal.

O seio urogenital também dá origem à bexiga urinária, à uretra, às glândulas vestibulares e ao hímen.

Desenvolvimento da genitália externa

Por volta da quarta semana, o **tubérculo genital** cresce originando o **falo primordial**, que se desenvolve na extremidade cranial da **membrana cloacal**. Em seguida, as **eminências labioescrotais** e as **pregas urogenitais** se desenvolvem lateralmente à membrana cloacal.

O tubérculo genital aumenta de tamanho, tanto na mulher como no homem. Na ausência de andrógenos, a genitália externa é feminizada: o **falo** regride e se desenvolve no **clitóris**. As **pregas urogenitais** formam os **lábios menores**, e as **eminências labioescrotais** se desenvolvem nos **lábios maiores**.

Significado clínico: anomalias no desenvolvimento do sistema genital feminino

O **hímen imperfurado** resulta da **canalização ou recanalização incompleta da placa vaginal**. Essa condição obstrui a passagem do sangue menstrual quando a menarca ocorre e é acompanhada de dor abdominal baixa e abaulamento no introito vaginal (entrada da vagina). A cirurgia de abetura do hímen (himenotomia) é o tratamento definitivo.

Na **agenesia dos ductos de Müller** (**síndrome de Rokitansky-Küster-Hauser**), estão ausentes útero, cérvice uterina e fórnice da vagina. Embora **ocorra a ovulação normalmente**, **não há menstruação**. Além da agenesia dos ductos de Müller, ocorreram anomalias renais (agenesia renal unilateral) em 25% a 30% dos casos.

Significado clínico: anomalias no desenvolvimento do ovário: síndrome

de Turner

O defeito genético fundamental reconhecido em meninas pré-púberes e púberes com a **síndrome de Turner** é a **ausência de toda ou parte de um segundo do cromossomo X (45,X)** e **nenhum corpúsculo de Barr**.

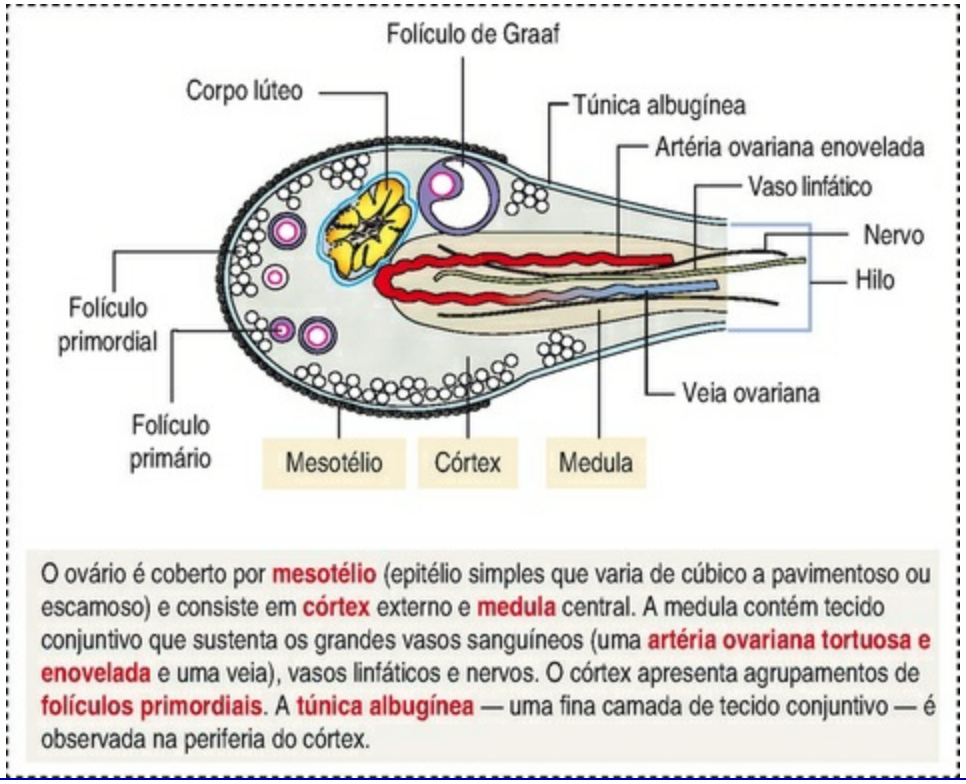
Tanto o braço curto como o braço longo do cromossoma X contêm genes importantes para a função ovariana. No nascimento, os ovários são representados por **faixas fibrosas** (**disgenesia gonadal**). A perda do braço curto do cromossomo X (Xp) resulta na **baixa estatura e nas alterações típicas do esqueleto**. Uma deleção nas regiões Xp (Xp11.4) provoca **linfedema**, um outro aspecto típico da síndrome de Turner.

A insuficiência ovariana é caracterizada pela diminuição ou ausência de produção de estrógenos em associação com níveis elevados de gonadotrofinas, resultando na falha em estabelecer o desenvolvimento sexual secundário (devido à falta de estrógenos).

A administração de hormônio do crescimento recombinante é recomendada quando existem evidências de falha no crescimento. A terapia de reposição hormonal (estrógenos e progesterona) compensa a atrofia ovariana.

OS OVÁRIOS

Cada ovário é revestido por **epitélio simples que varia de pavimentoso ou escamoso a cúbico baixo** e uma camada de tecido conjuntivo subjacente, a **túnica albugínea**. Em corte transversal podem ser visualizados **córtex** e **medula** sem limites distintos. O córtex, extenso, apresenta estroma (tecido conjuntivo indiferenciado) e **folículos primordiais**, contendo **ovócitos primários** (no final da prófase I da meiose). A **medula** é constituída por tecido conjuntivo, com nervos, vasos linfáticos e vasos sanguíneos que alcançam o ovário através do **hilo** (Fig. 22-2).



O ovário é coberto por **mesotélio** (epitélio simples que varia de cúbico a pavimentoso ou escamoso) e consiste em **córtex** externo e **medula** central. A medula contém tecido conjuntivo que sustenta os grandes vasos sanguíneos (uma **artéria ovariana tortuosa e enovelada** e uma veia), vasos linfáticos e nervos. O córtex apresenta agrupamentos de **folículos primordiais**. A **túnica albugínea** — uma fina camada de tecido conjuntivo — é observada na periferia do córtex.

Figura 22-2 Ovário

As funções do ovário são: (1) produção dos gametas femininos; (2) secreção de estrógenos e progesterona (hormônios esteroides); (3) regularização do crescimento pós-natal dos órgãos reprodutivos; e (4) desenvolvimento de características sexuais secundárias.

Ciclo ovariano

As três fases do ciclo ovariano são a **fase folicular**, a **fase ovulatória** e a **fase lútea**.

A **fase folicular** consiste no desenvolvimento de vários folículos primordiais em um folículo antral, pré-ovulatório ou de Graaf (Figs. 22-3 e 22-4), normalmente selecionado para ovular. O intervalo de tempo desde o recrutamento de coortes (gerações) de folículos primordiais até o desenvolvimento de um folículo de Graaf pré-ovulatório leva em média 3 a 6 meses. Durante esse tempo, os folículos adquirem receptores para o hormônio folículo estimulante (FSH), receptores para estrógeno e para andrógenos, e as células granulosas e os ovócitos primários se tornam funcionalmente acoplados por junções comunicantes.

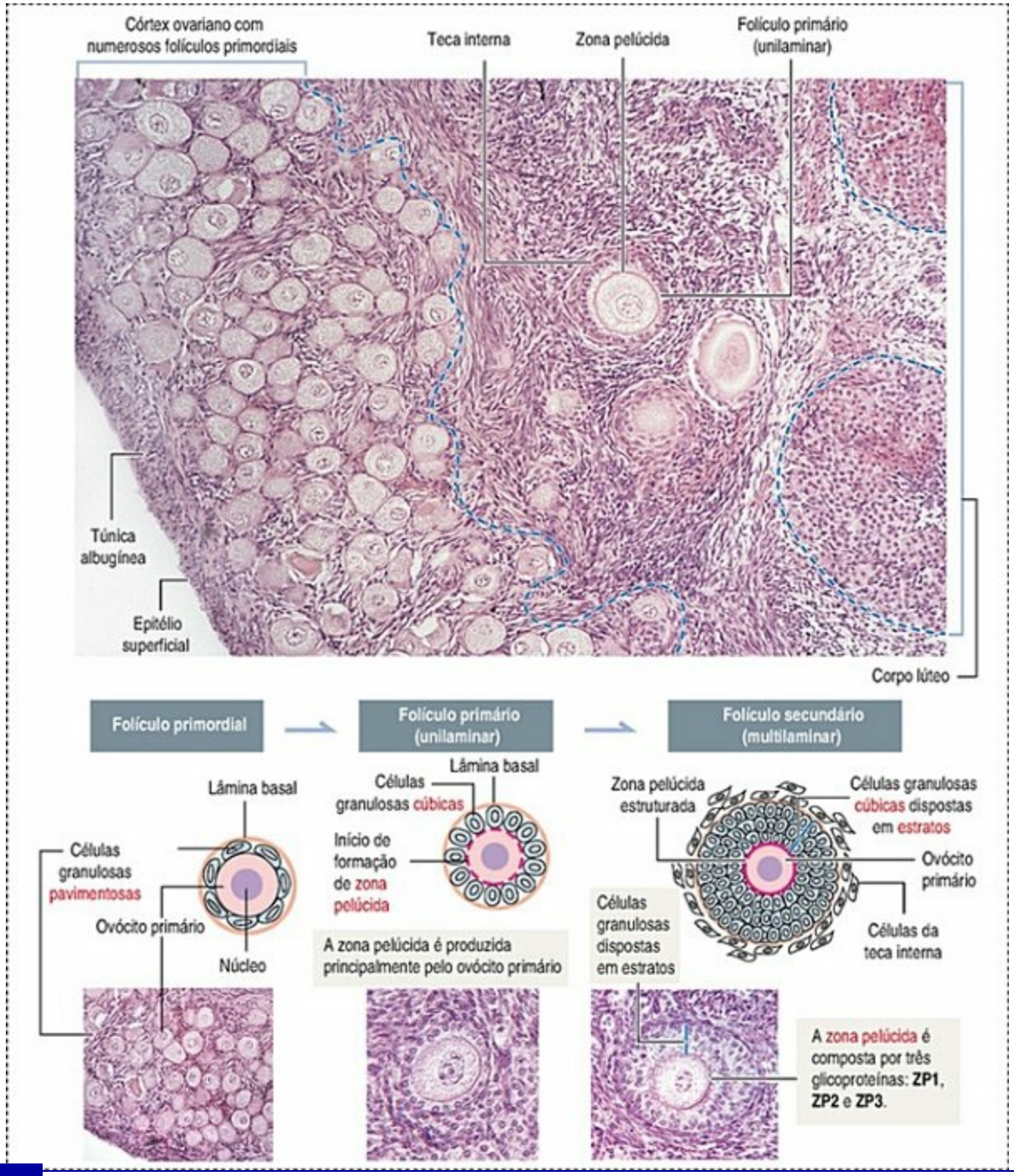


Figura 22-3 De folículo primordial para folículo primário

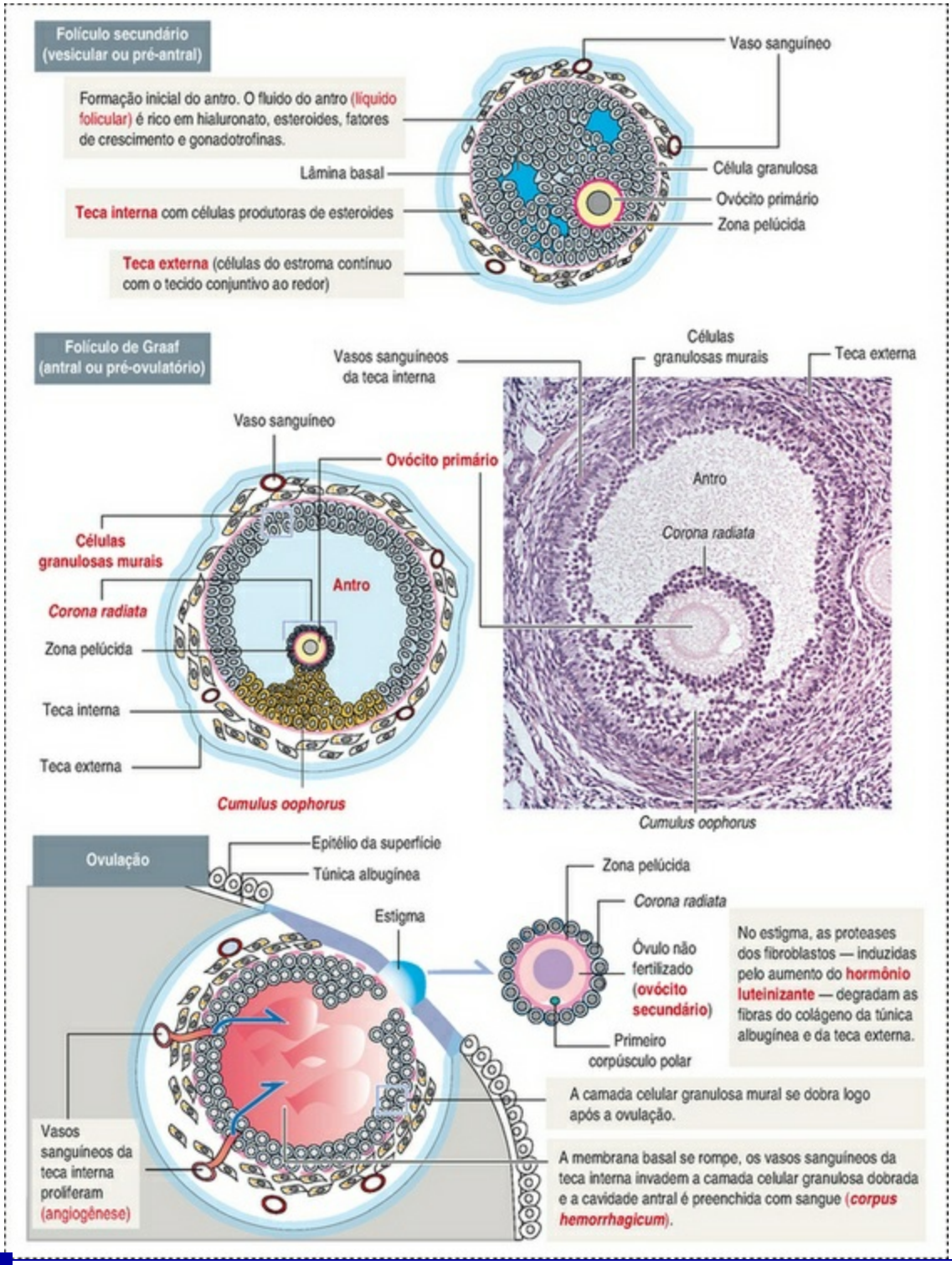


Figura 22-4 De folículo secundário para folículo de Graaf

O folículo menor e predominante (25 μm de diâmetro) é o **folículo primordial**, que é envolto por **células granulosas ou foliculares achatadas** (Fig. 22-3).

Os folículos que deixam a fase de repouso são chamados **folículos primários**. Essa transição representa um comprometimento dos folículos primários com os estágios subsequentes do desenvolvimento folicular. Os **folículos primários** são revestidos por uma única camada de **células granulosas cúbicas** que se tornam proliferativas e separadas do estroma do ovário por uma **lâmina basal.**

As células granulosas continuam a proliferar em várias camadas, formando **folículos secundários** com várias camadas. Três eventos caracterizam o

desenvolvimento dos folículos secundários: (1) **zona pelúcida**, estruturada; (2) o acúmulo de fluido (líquido folicular) entre as células foliculares ou granulosas; e a (3) a distinção de uma camada celular, denominada **teca** (teca folicular; do grego *theke*, caixa), que separa o estroma ovariano das várias camadas de células granulosas. As células tecais, recrutadas das células do estroma circundante, se organizam em duas camadas distintas em torno de cada folículo: (1) **teca interna** e (2) **teca externa**.

A zona pelúcida é uma camada de glicoproteína que separa, progressivamente, as células granulosas do ovócito primário. A zona pelúcida é penetrada por processos citoplasmáticos delgados das células granulosas que entram em contato com os microvilos do ovócito. As **junções comunicantes**, presentes nos locais de contato célula granulosa-ovócito, permitem a comunicação molecular que impede a conclusão inoportuna da prófase meiótica do ovócito primário (Fig. 22-5). As junções comunicantes também são vistas entre as células da granulosa.

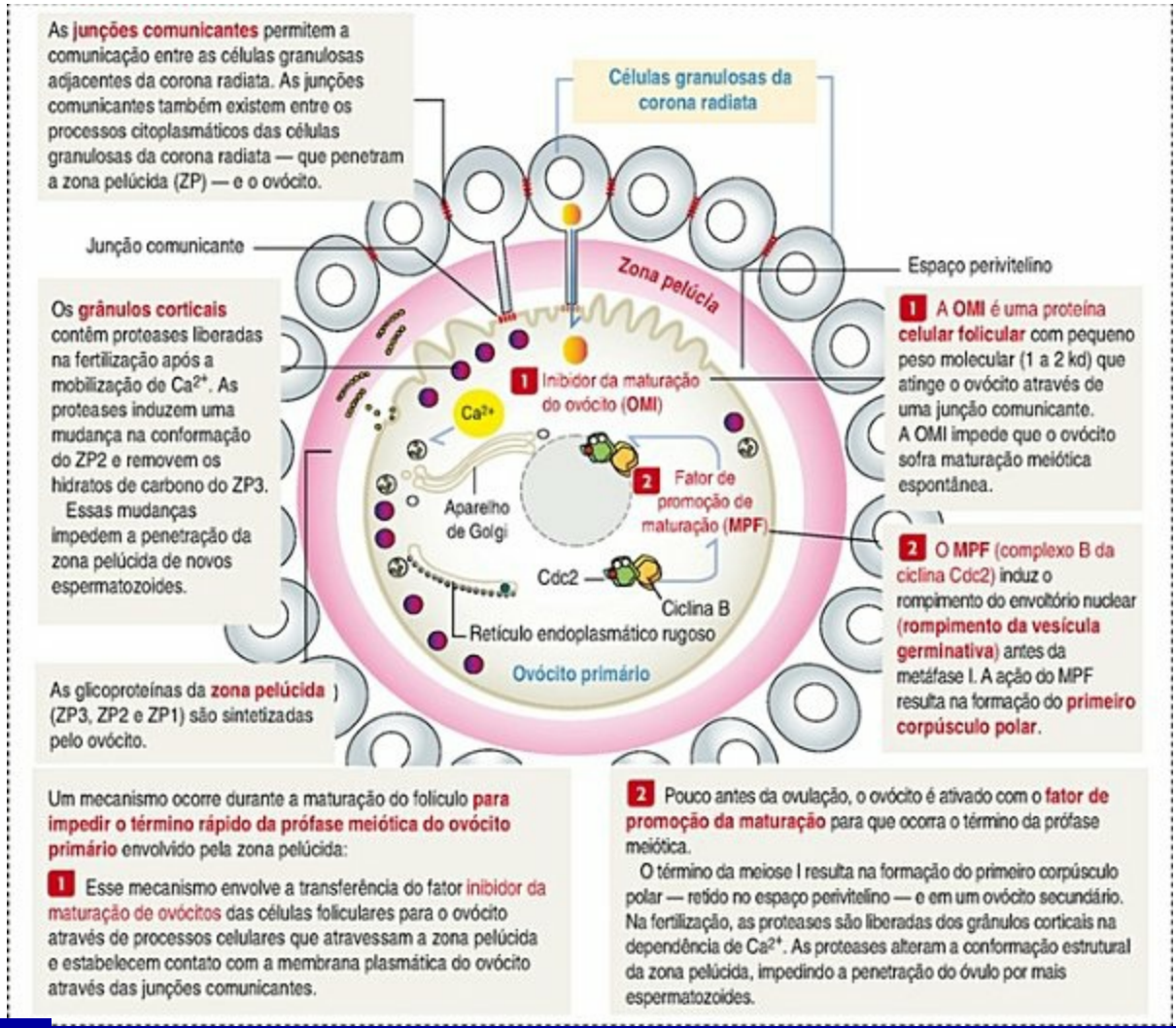


Figura 22-5 Interação célula granulosa-ovócito primário através das junções comunicantes

Os pequenos espaços intercelulares — **corpúsculos de Call-Exner** — entre as células granulosas contêm **líquido folicular** e coalescem mais tarde para formar um grande espaço, o **antro**. Um folículo secundário com espaços intercelulares contendo

fluido adquiriu características **vesiculares** (folículo **pré-antral**).

Durante a fase de desenvolvimento subsequente, o **folículo de Graaf** — também conhecido como **pré-ovulatório** ou **folículo antral** —, a formação do antro, logo segrega as células granulosas em relação ao ovócito primário em duas regiões específicas: a **região celular de acúmulo de células granulosas** (***cumulus oophorus***), bem próximo ao ovócito primário, e a **região celular de células granulosas murais** que reveste a parede do folículo (Fig. 22-4). A camada das células granulosas firmemente ancoradas à zona pelúcida é denominada ***corona radiata*** (Figs. 22-5 e 22-6). Um folículo pré-ovulatório de Graaf alcança cerca de 20 mm de diâmetro (em comparação aos 25 μm de diâmetro de um folículo primordial).

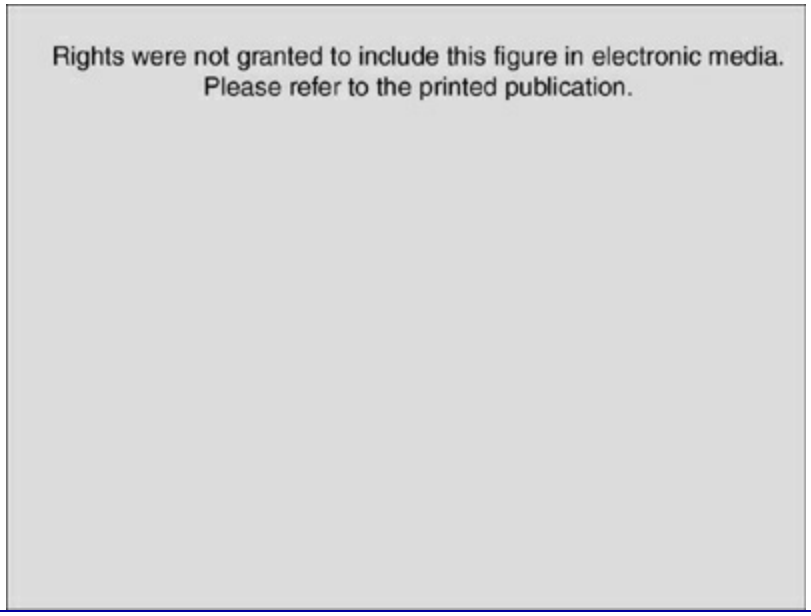


Figura 22-6 Esteroidogênese folicular precoce

A **teca externa** é uma camada fibrosa, semelhante a uma cápsula de tecido conjuntivo, contínua com o estroma ovariano. Em contraste, a **teca interna** é uma camada celular bem vascularizada próxima à lâmina basal do folículo em desenvolvimento. Ela é composta de células alongadas, com pequenas gotículas lipídicas no citoplasma que adquirem as características das células secretoras de esteroides. As células da teca interna secretam **androstenediona**, um precursor androgênico que é **transferido através da lâmina basal para as células granulosas** para a produção de testosterona (Fig. 22-6). A testosterona é então convertida em **estradiol** pela aromatase. As células granulosas não apresentam as enzimas necessárias para a produção direta de estrógenos. Como resultado, as **células granulosas não conseguem produzir precursores de esteroides durante a foliculogênese**.

A comunicação ovócito primário-célula granulosa durante a foliculogênese

A comunicação bidirecional entre o ovócito e as células granulosas ocorre durante a foliculogênese. A Figura 22-7 fornece um resumo dos eventos de comunicação intercelular molecular. A **conexina 37** está presente nas junções comunicantes que ligam as células granulosas da corona radiata e o ovócito primário. A **conexina 43** é encontrada nas junções comunicantes que ligam as células granulosas. A falta de conexina 37 resulta em defeito na capacidade do ovócito primário em retomar a meiose e as modificações epigenéticas essenciais para o desenvolvimento fetal. A falta de conexina 43 interrompe a foliculogênese na fase pré-antral.

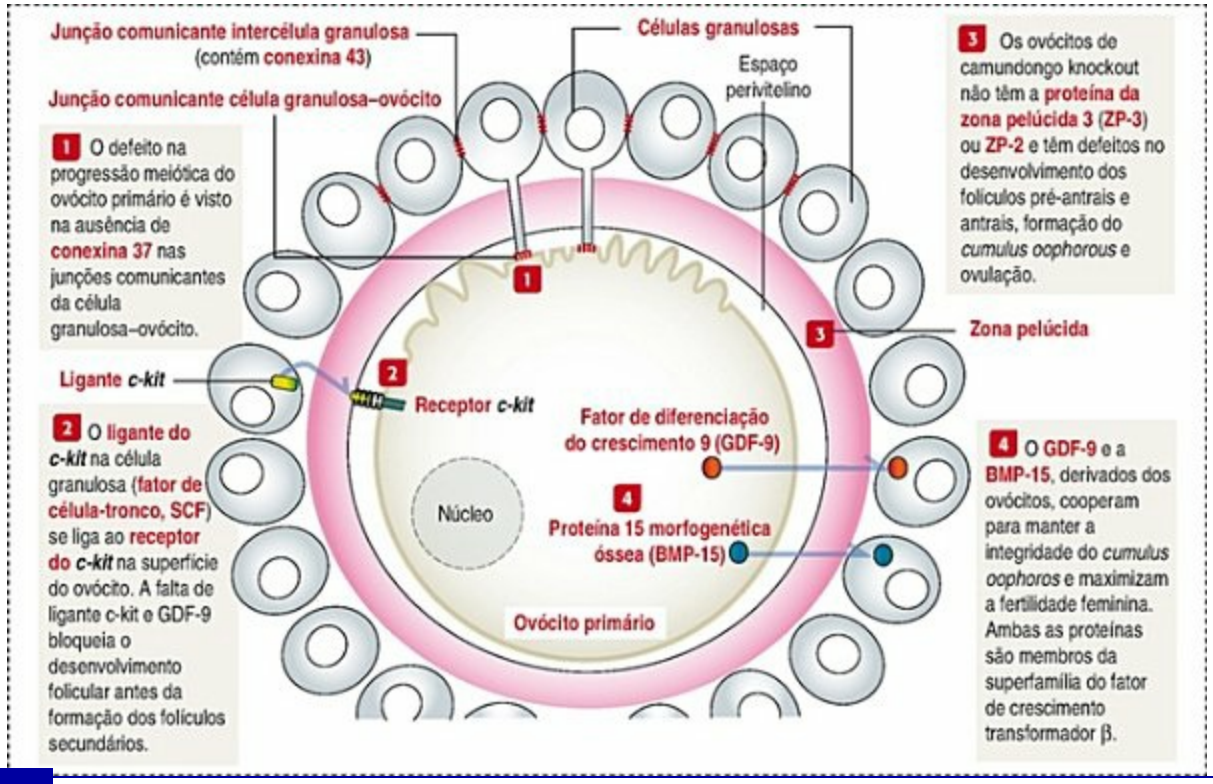


Figura 22-7 Cooperação ovócito primário-célula granulosa

Os **fatores derivados do ovócito** incluem o **fator de diferenciação do crescimento 9** (**GDF-9**) e a **proteína morfogenética óssea** 15 (**BMP-15**). O GDF-9 e a BMP-15, membros das proteínas da superfamília do fator de crescimento transformador β (TGF-beta;), funcionam de forma cooperativa para manter a integridade das células granulosas de acúmulo e aumentar a fertilidade feminina.

Os **fatores derivados das células granulosas** incluem o **ligante *c-kit*** (ou **ligante do fator da célula-tronco**), que se liga ao ovócito através do seu **receptor *c-kit*** e estimula o crescimento e a sobrevivência do ovócito. O receptor do *c-kit* e seu ligante desempenham papéis importantes na migração das células germinativas primordiais para as cristas gonadais durante a formação da gônada (Cap. 21, Transporte e Maturação de Espermatozoides).

Existem membros da superfamília dos TGF-beta; que estão envolvidos na regularização da função das células granulosas: **hormônio antimülleriano** (**AMH**),

inibinas e **ativinas**. O AMH parece controlar a taxa pela qual os folículos se tornam disponíveis para o desenvolvimento pré-ovulatório. As ativinas melhoram a proliferação das células granulosas e facilitam a capacidade de resposta ao FSH. As inibinas promovem a síntese de andrógenos estimulada pelo hormônio luteinizante (LH).

Observe o significado clínico de ativinas e inibinas: as ativinas melhoram a capacidade de resposta das células granulosas ao FSH, o que resulta na produção de inibinas. As inibinas ajudam o LH a estimular a síntese de andrógenos, e um precursor androgênico é necessário para a produção de estrógenos. O princípio fundamental é manter a síntese de andrógenos, sem os quais não há síntese de estrógenos necessária para a proliferação endometrial.

Muitas proteínas da superfamília do TGF-beta; coordenam a foliculogênese e ajudam a produzir um ovócito primário competente.

Quadro 22-C Hormônios ovarianos

- O **estradiol** (estradiol-17β) é o estrógeno ovariano mais abundante e mais potente, produzido principalmente por células granulosas e células granuloluteínas. Quantidade significativa de **estriol**, um estrógeno menos potente, é produzida a partir da estrona no **fígado** durante a **gravidez**. A maioria da **estrona**, o menos potente dos três estrógenos, é predominante na **mulher na pós-menopausa** e é formada nos **tecidos periféricos** através da conversão do estradiol ou androstenediona.
- A **progesterona**, um precursor dos andrógenos e dos estrógenos, é sintetizada pelas células foliculares e lúteas.
- Os **andrógenos** fracos **(de-hidropiandrosterona e androstenediona)** são produzidos por células da teca interna.
- Outros hormônios ovarianos são a **inibina**, a **activina** e a **relaxina**. **A relaxina**, produzida tanto pelo ovário como pela placenta, induz o **relaxamento dos ligamentos pélvicos e amolece a cérvice uterina para facilitar o parto**.

Atresia ou degeneração folicular

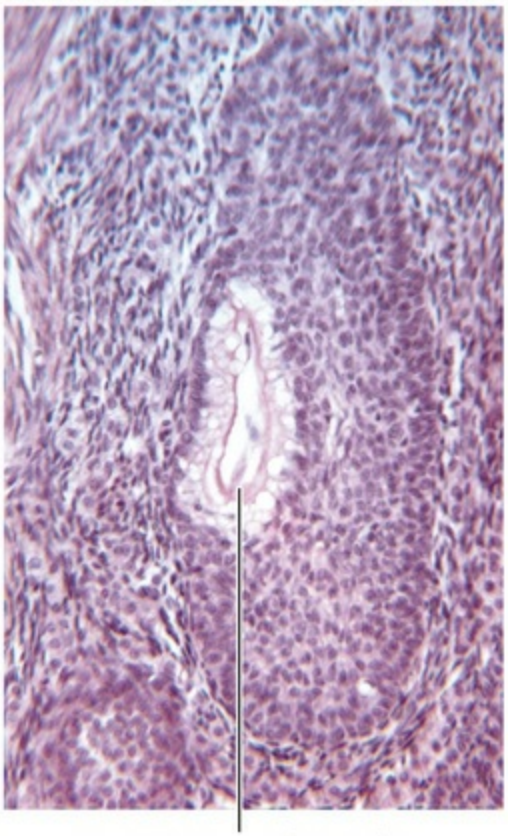
Vários folículos primários iniciam o processo de maturação (**Quadro 22-A**), porém somente um folículo termina seu desenvolvimento; os demais degeneram por um processo apoptótico chamado **atresia**. Os folículos podem se tornar atrésicos em qualquer estágio do desenvolvimento.

Quadro 22-A Síndrome do ovário policístico

- Uma quebra no mecanismo de sinalização bidirecional do ovócito-célula granulosa ocorre na **síndrome do ovário policístico** (**PCOS** — *polycystic ovary syndrome*), caracterizada por ruptura na foliculogênese associada ao **hiperandrogenismo ovariano** (excesso de andrógeno), **resistência à insulina** (resultando no açúcar elevado no sangue) e **infertilidade**. Os ovários estão aumentados e contêm numerosos cistos que podem ser detectados por ultrassom.

- Períodos menstruais infrequentes ou prolongados, crescimento de pelos em excesso (hirsutismo), acne e obesidade são os aspectos clínicos da PCOS.
- Uma combinação de anormalidades endócrinas e parácrinas que afetam a comunicação célula granulosa-ovócito é considerada possível causa da PCOS.

Os **folículos atrésicos** (Fig. 22-8) são identificados através da presença de material amorfo espesso, a **membrana vítrea**, uma zona pelúcida relativamente intacta, contendo remanescentes dos ovócitos degenerados e das células granulosas, além de macrófagos invasores.



Fase inicial de um folículo atrésico com zona pelúcida em degeneração.

A mulher ovula cerca de 400 ovócitos durante seus anos reprodutivos. Durante um ciclo reprodutivo, um grupo de folículos inicia o processo de maturação.

No entanto, apenas um ou dois folículos completam a foliculogênese e são, eventualmente, ovulados. Os outros sofrem — em qualquer época de seu desenvolvimento — um processo degenerativo chamado atresia folicular.

Figura 22-8 Folículo atrésico

Fase ovulatória

Na época da ovulação, o folículo maduro promove um abaulamento na superfície ovariana, formando o **estigma**. A atividade proteolítica na teca externa e na túnica albugínea, induzida por aumento de LH, facilita a ruptura do folículo de Graaf, agora maduro. O gameta liberado entra na porção distal da tuba uterina. Poucas horas antes da ovulação, a **camada de células murais**, da **granulosa** e da **teca interna** começa sua transformação em **corpo lúteo**.

Fase lútea: corpo lúteo

Após a ovulação, a camada celular granulosa mural residual se torna pregueada e forma parte do **corpo lúteo**, uma importante glândula secretora de hormônios.

Essa transformação (Fig. 22-9) envolve:

1. **Rompimento da lâmina basal do folículo**.
2. **Invasão dos vasos sanguíneos** na outrora chamada massa celular folicular avascular. O sangue flui para dentro do espaço outrora antral e coagula, formando um **corpo hemorrágico** transitório. O coágulo de fibrina é então penetrado por vasos sanguíneos recém-formados (**angiogênese**), fibroblastos e fibras colágenas.
3. **Transformação das células granulosas murais e das células da teca interna**. As células granulosas murais se transformam em **células granuloluteínas**. Elas apresentam as características típicas das células secretoras de esteroides (gotículas lipídicas, retículo endoplasmático liso bem desenvolvido e mitocôndrias com cristas tubulares) (Fig. 22-10) e secretam **progesterona** e **estrógenos em resposta tanto ao estímulo por FSH como por LH**. Lembre-se de que a expressão dos receptores de LH pelas células granulosas é uma etapa crucial no processo de luteinização. As células da teca interna se transformam em **células tecoluteínas**, que produzem **androstenediona** e **progesterona em resposta ao estímulo por LH**.

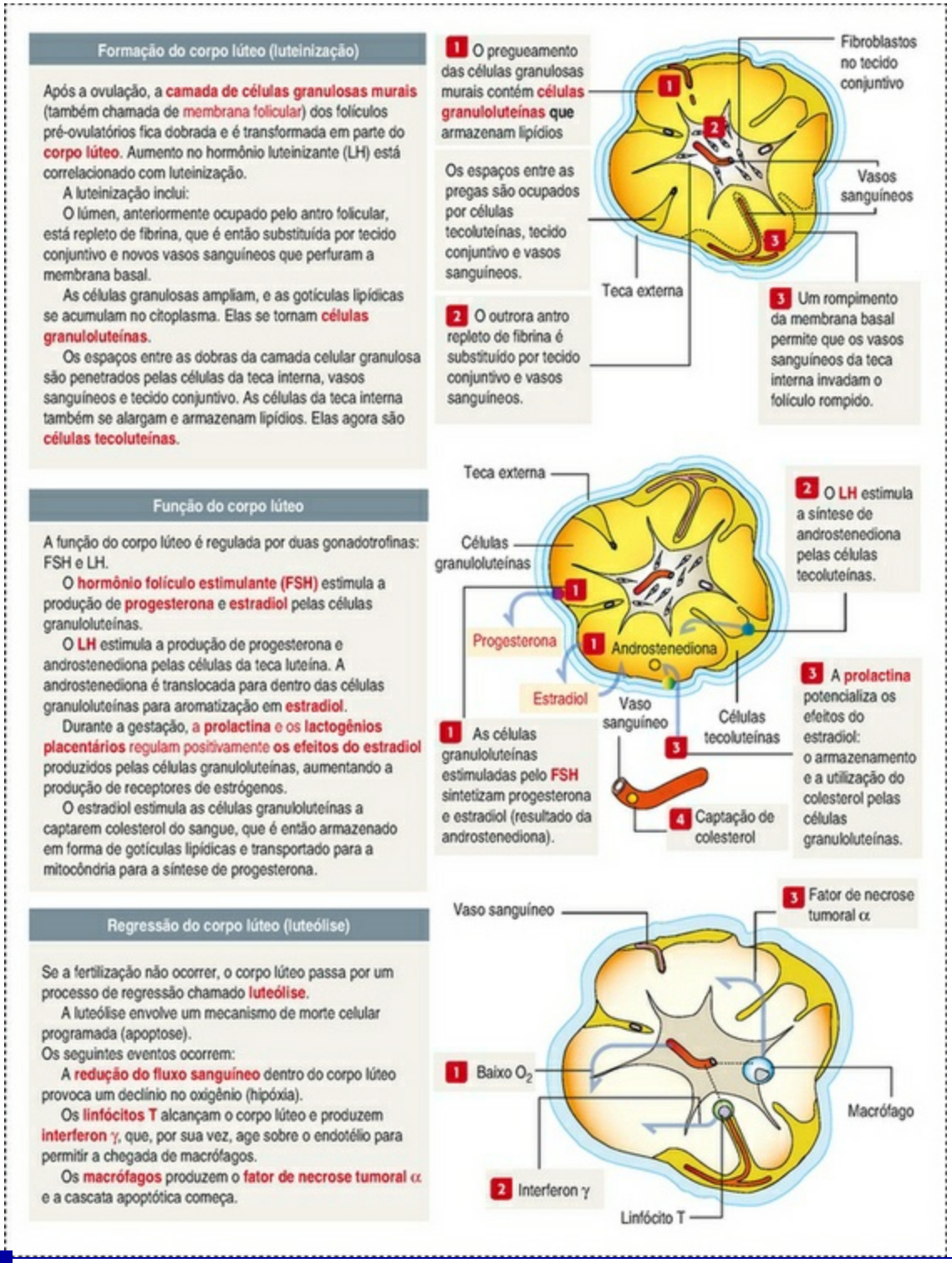


Figura 22-9 Desenvolvimento, função e involução do corpo lúteo

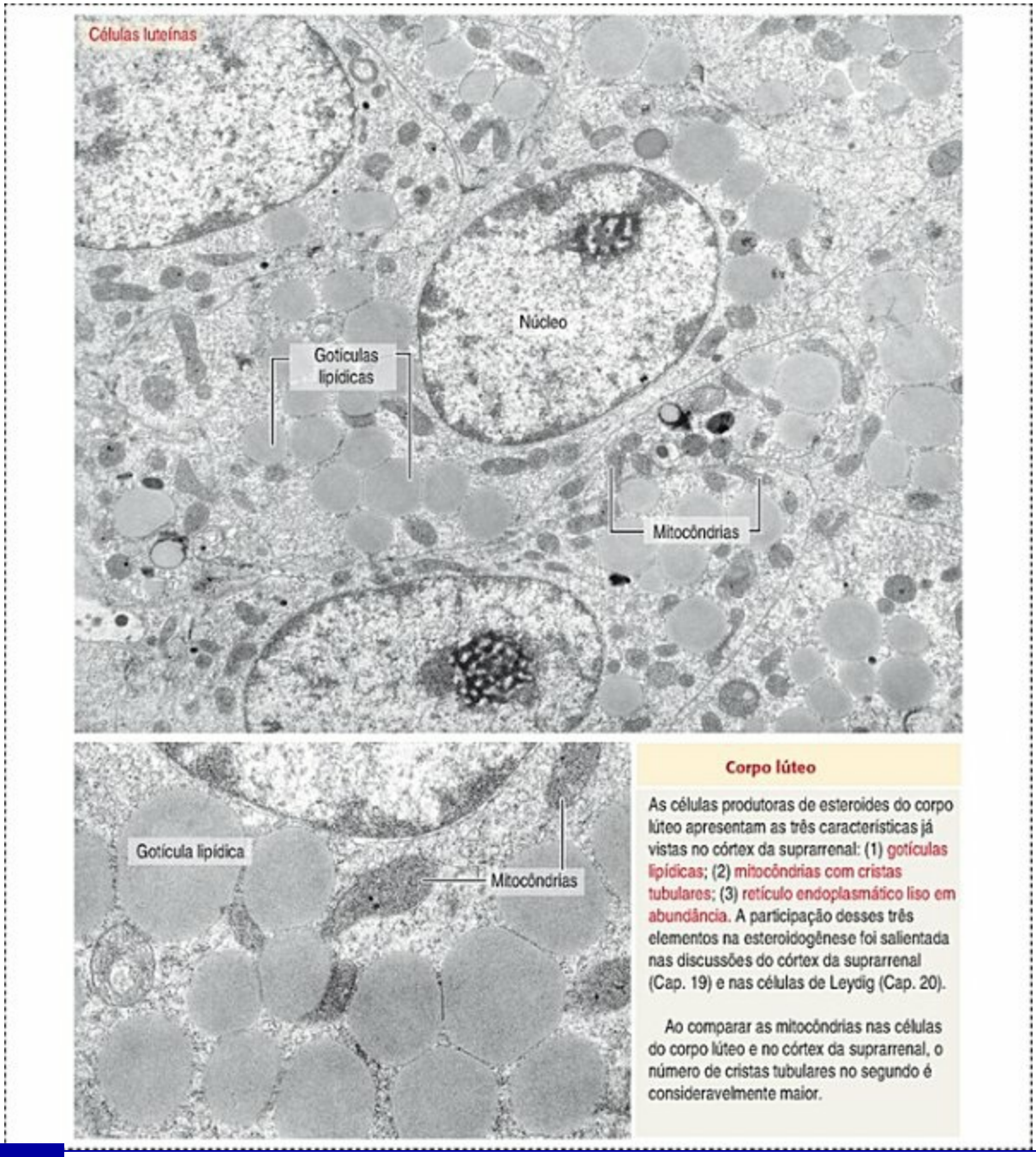


Figura 22-10 Célula luteína

As células granuloluteínas ainda não possuem a enzima esteroidogênica necessária para a síntese completa do estradiol (Quadro 22-B). As células tecoluteínas cooperam com as células granulosas através do fornecimento de androstenediona, que é em seguida convertida em estradiol no interior das células granuloluteínas (Fig. 22-11).

Quadro 22-B Foliculogênese

- O desenvolvimento dos folículos ovarianos e a esteroidogênese são controlados pelas gonadotrofinas (FSH e LH), em parte pelos esteroides ovarianos e secreções autócrinas e parácrinas das células granulosas.
- Cerca de sete milhões de ovócitos primários estão presentes no ovário fetal no meio da gestação. Existe perda gradual de ovócitos e, no nascimento, aproximadamente 400.000 ovócitos permanecem. Apenas 400 folículos ovulam após a

puberdade. Os demais folículos degeneram e são chamados de **folículos atrésicos**.

• A fase folicular começa com o desenvolvimento de seis a 12 folículos primários. Esse desenvolvimento é dependente do FSH. Por volta do sexto dia do ciclo, um folículo predomina e os outros se tornam atrésicos.

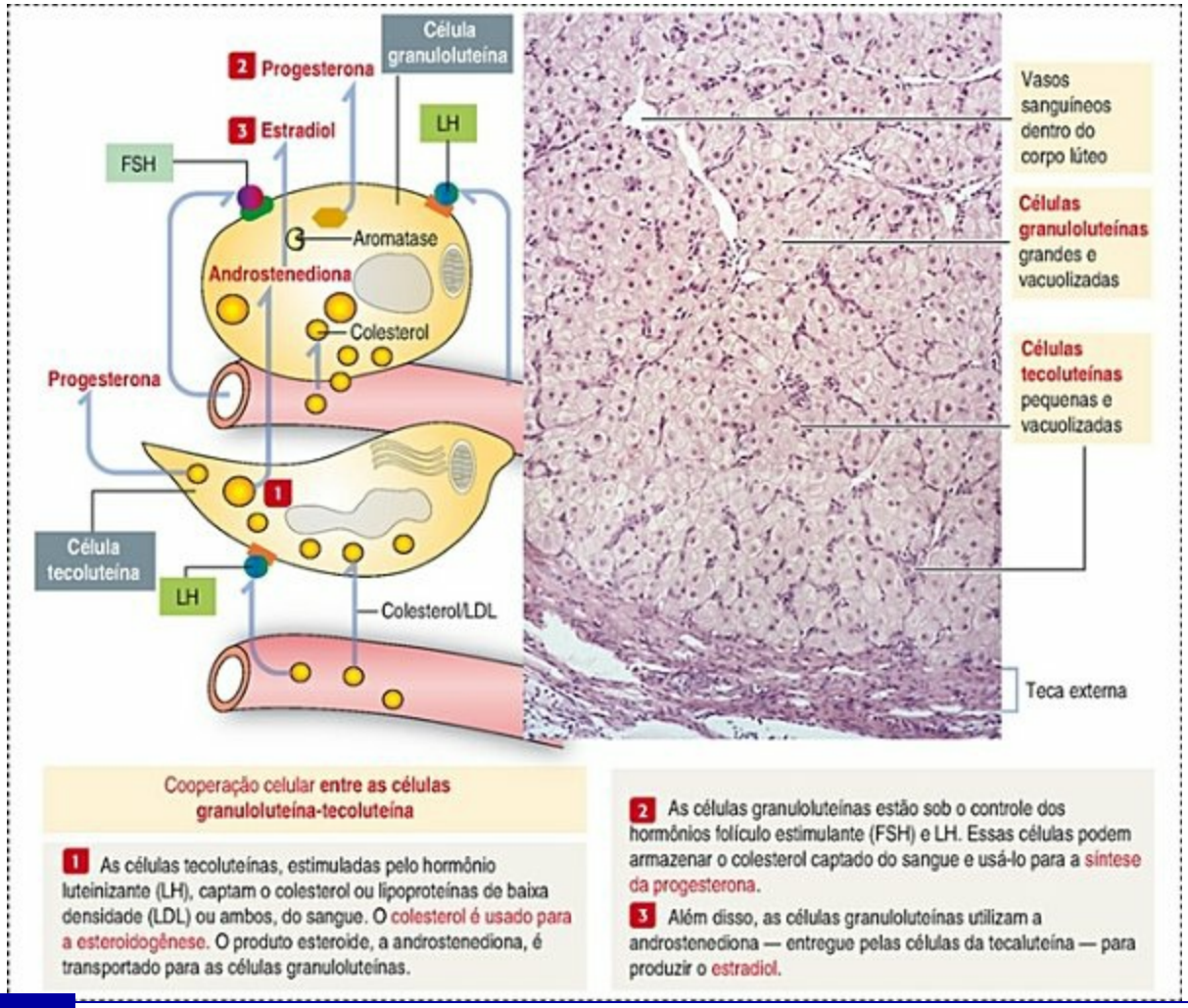


Figura 22-11 Cooperação entre as células granuloluteína-tecoluteína

O corpo lúteo continua a aumentar e entra em involução por volta de 14 dias após a ovulação, a menos que a fertilização ocorra. Se a fertilização ocorrer, o corpo lúteo continua a aumentar e produz **progesterona** e **estrógenos** sob a ação estimuladora da **gonadotrofina coriônica humana** (**hCG**) produzida pelo **trofoblasto** do embrião implantado.

A regressão do corpo lúteo — a **luteólise** — leva à formação do ***corpus albicans*** (corpo lúteo atrésico), resultante do tecido conjuntivo do estroma, que substitui a massa das células lúteas degeneradas do corpo lúteo (Fig. 22-12). O *corpus albicans* permanece no ovário; ele diminui de tamanho, mas nunca desaparece.

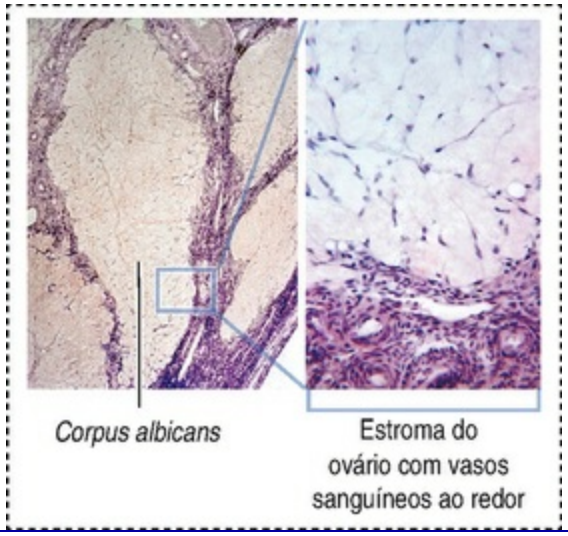


Figura 22-12 Corpus albicans

Regulação hormonal da ovulação e do corpo lúteo

Dois hormônios da hipófise anterior regulam o crescimento folicular (Fig. 22-13):

1. **O hormônio folículo estimulante** estimula a foliculogênese e a ovulação, assim como a produção de estrógenos.
2. O **hormônio luteinizante** estimula a secreção de progesterona pelo corpo lúteo. Um pico de LH ocorre imediatamente antes da ovulação. A secreção contínua de LH induz a **luteinização** da camada celular granulosa mural residual após a ovulação. A produção dos hormônios FSH e LH cessa quando os níveis de progesterona e estrógenos estão altos e, em seguida, o corpo lúteo entra em involução.

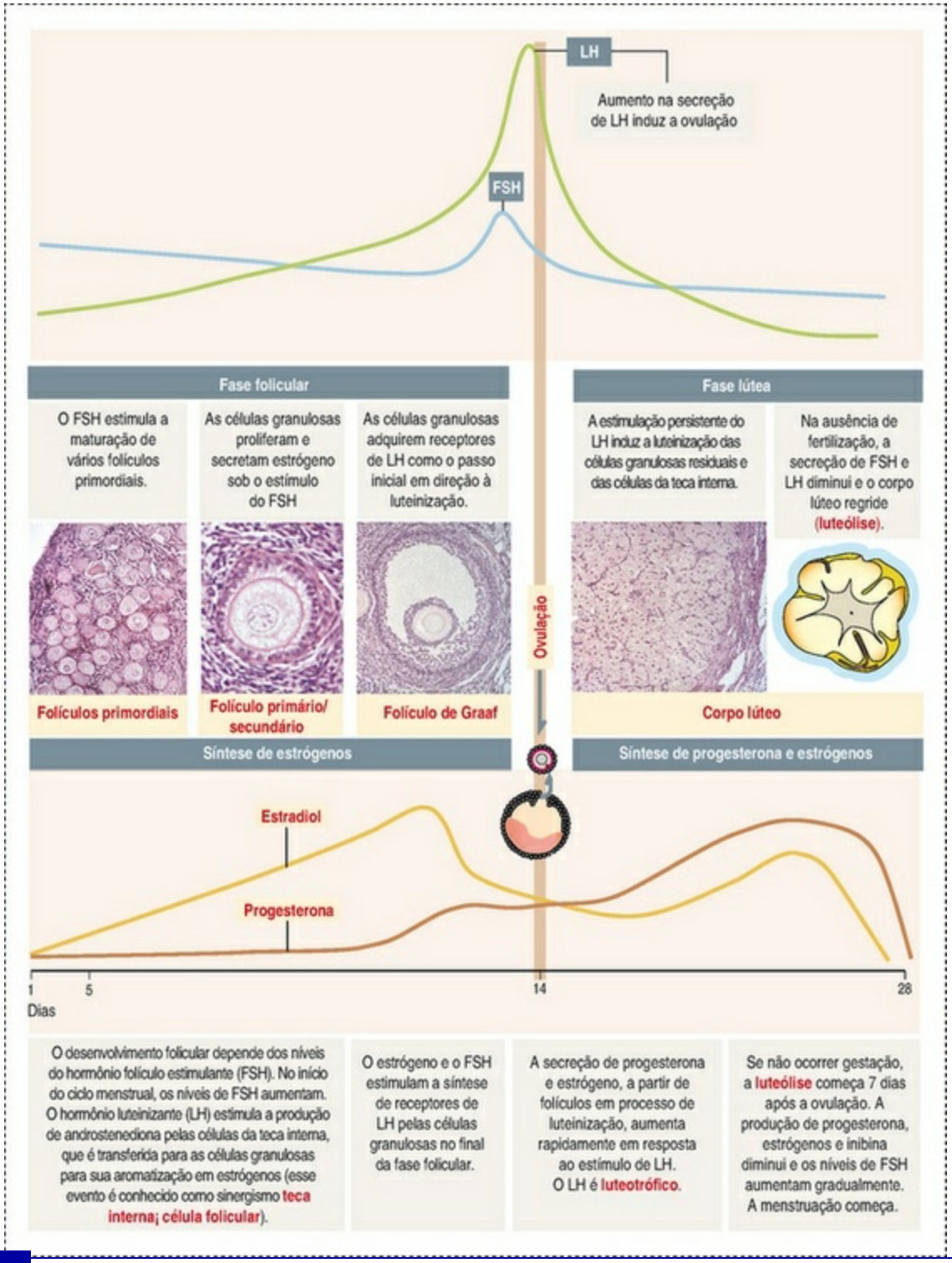


Figura 22-13 Ciclo ovariano

No início da menstruação, os níveis de estrógenos e de progesterona estão baixos e aumentam gradativamente durante o período pré-ovulatório. Os estrógenos alcançam níveis máximos imediatamente antes do pico de LH preceder a ovulação.

Coincidindo com o padrão secretor do FSH e do LH, a síntese de estrógenos dependente de FSH pelas células granulosas estimula a **proliferação das glândulas endometriais**. A síntese de progesterona pelo corpo lúteo, processo dependente de LH, **inicia e mantém a atividade secretora das glândulas endometriais**.

TUBA UTERINA OU TROMPA DE FALÓPIO

A tuba uterina é o local de fertilização e de clivagem inicial do **zigoto** (ovo fertilizado). Cada tuba é dividida em **quatro regiões anatômicas** (Fig. 22-14): (1) **infundíbulo** com fímbrias; (2) **ampola** longa e de parede fina; (3) **istmo** curto e de parede espessa; e (4) porção **intramural** que se abre no lúmen da cavidade uterina.

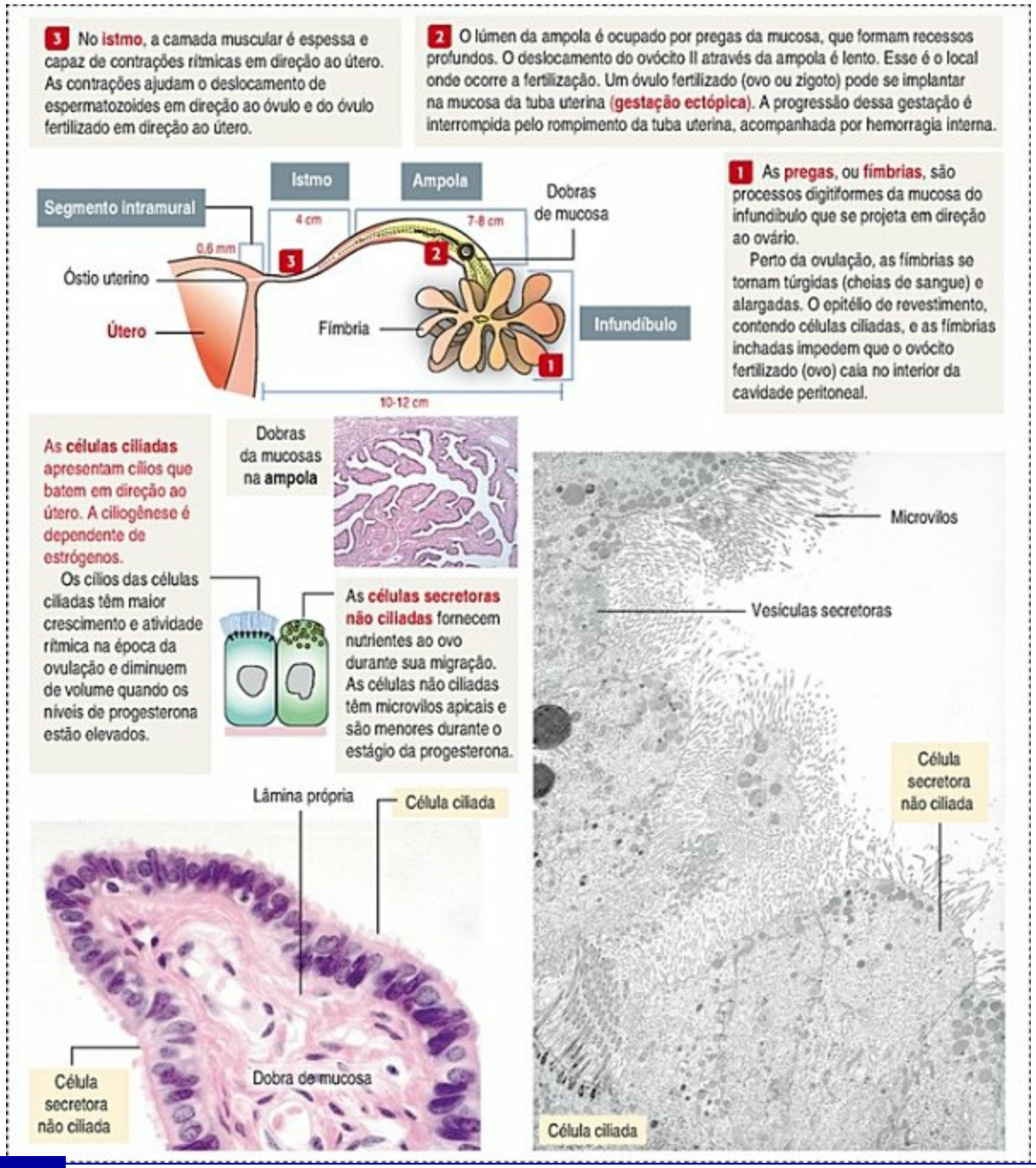


Figura 22-14 Tuba uterina

O infundíbulo apresenta numerosas projeções digitiformes do tecido da mucosa, denominadas **fímbrias**. A ampola e o istmo são revestidos por **dobras da mucosa** que se projetam no lúmen da tuba. O istmo apresenta menos pregas de mucosa do que a ampola.

A parede da tuba uterina é constituída de três túnicas ou camadas: (1) uma **mucosa**, revestida por epitélio e sustentada por uma **lâmina própria**, (2) uma **camada**

muscular e (3) uma **camada serosa**.

A mucosa é constituída por **epitélio cilíndrico** ou **colunar simples** com duas populações celulares (Fig. 22-14) sob **controle hormonal**:

1. **Células ciliadas**, altas, produzem cílios (**ciliogênese**) à medida que a foliculogênese e a produção de estrógenos estão em andamento. Os estrógenos aumentam a frequência do batimento ciliar. Durante a luteólise, as células ciliadas perdem seus cílios (**deciliação**).
2. As **células secretoras, não ciliadas**, cuja atividade secretora também é estimulada por estrógenos. Essas células não ciliadas apresentam microvilosidades apicais em algumas espécies.

A **contração peristáltica** da parede muscular, com **camada circular-espiral interna** e **camada longitudinal externa**, assim como a atividade ciliar das células epiteliais de revestimento, impulsionam o ovócito ou ovo fertilizado em direção ao útero. A superfície da tuba uterina é coberta pelo **mesotélio** peritoneal. Grandes vasos sanguíneos são observados na serosa.

ÚTERO

O útero é composto de dois segmentos anatômicos: (1) o **corpo** e (2) a **cérvice**. A parede do corpo do útero é composta por três camadas: (1) **endométrio** (Figs. 22-15 e 22-16), (2) **miométrio** e (3) perimétrio, representado por **adventícia** ou **serosa**. O maior componente da parede é o **miométrio**, revestido por uma mucosa, o **endométrio**.

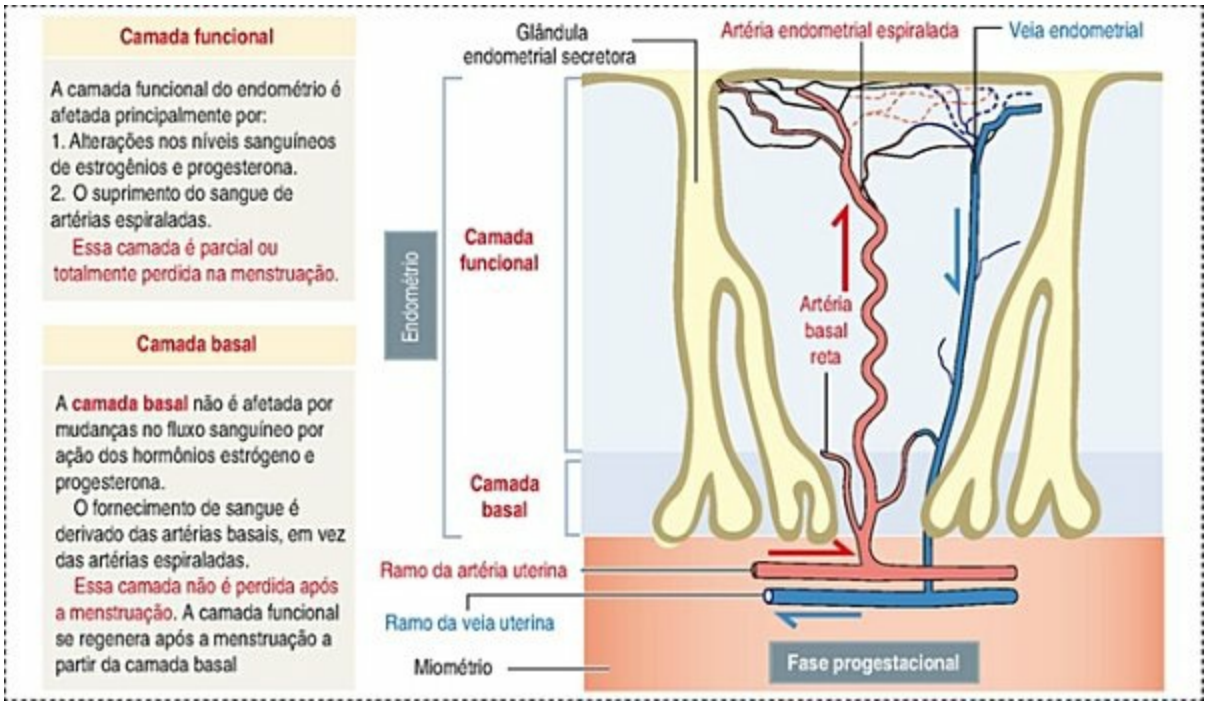


Figura 22-15 Glândulas endometriais

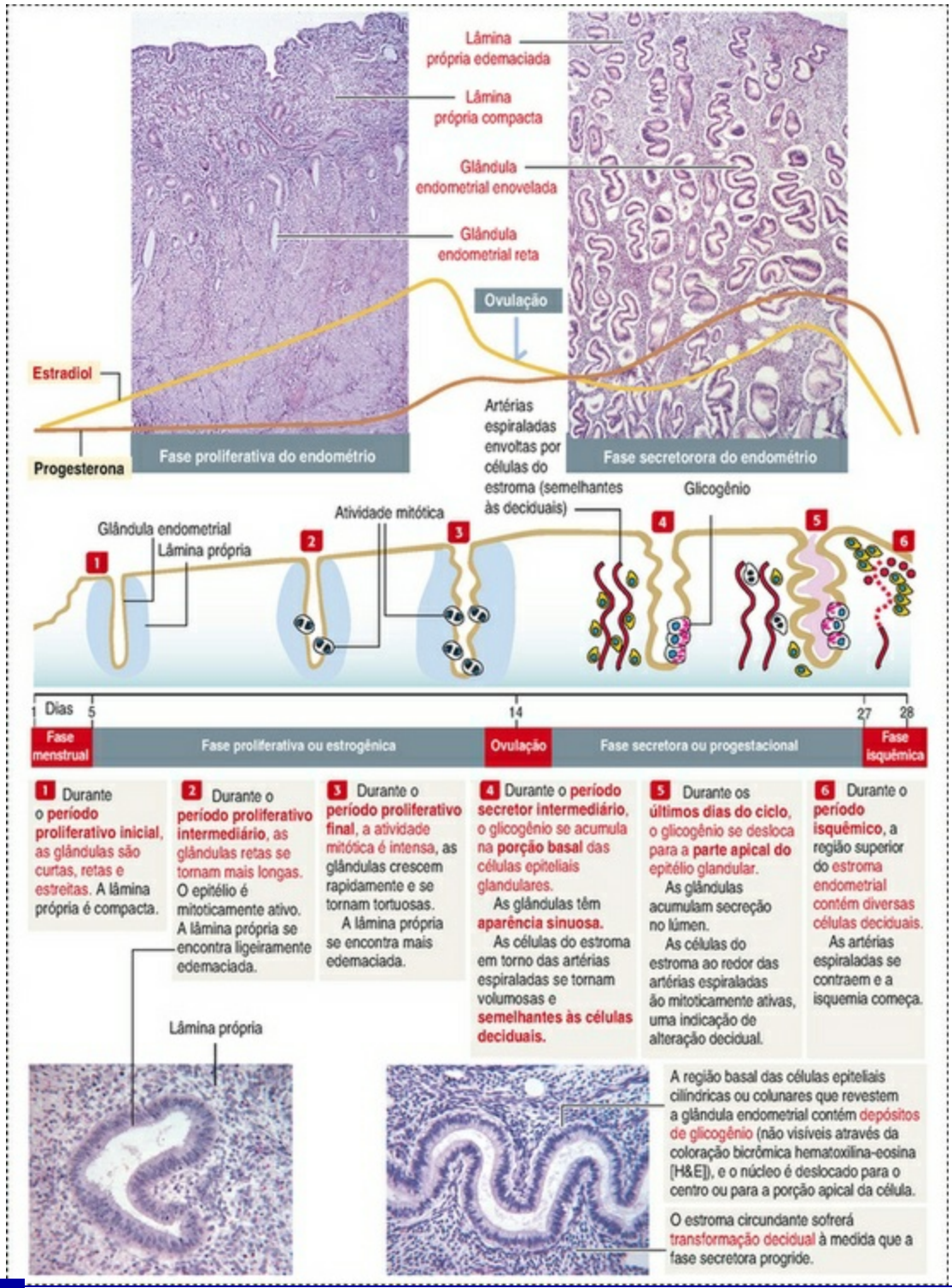


Figura 22-16 Ciclo endometrial

O **miométrio** tem três camadas de músculo liso, mal definidas. A camada central é espessa, com fibras musculares organizadas de forma circular e vasos sanguíneos em abundância, que dão o nome de **estrato vascular** a essa camada específica. As camadas externa e interna contêm fibras musculares dispostas longitudinal ou obliquamente.

Durante a gestação, o músculo liso do miométrio aumenta (**hipertrofia**) e as fibras aumentam em número (**hiperplasia**). A **inibição da contração do miométrio durante**

a gestação é controlada pela **relaxina**, um hormônio peptídico produzido pelo ovário e pela placenta. A **contração do miométrio durante o parto** está sob controle da **ocitocina**, um hormônio peptídico secretado pela neuro-hipófise.

O **endométrio** é constituído por um **revestimento epitelial cilíndrico** ou **colunar simples**, associado às glândulas endometriais tubulares simples e à **lâmina própria**, chamado **estroma endometrial**.

Funcionalmente, o endométrio é constituído por duas camadas (Fig. 22-15): (1) uma **camada funcional** superficial, perdida durante a menstruação, e (2) uma **camada basal**, retida como fonte de regeneração de uma nova camada funcional após a menstruação.

Um ciclo menstrual é composto por quatro fases consecutivas: **menstrual**, **proliferativa**, **secretora** e **isquêmica** (Fig. 22-16).

A **fase menstrual** (4 a 5 dias) é a fase inicial do ciclo.

A **fase proliferativa** (também chamada de fase estrogênica ou fase folicular) dura cerca de 9 dias. Durante a fase proliferativa, a espessura do endométrio (0,5 a 1 mm) aumenta como resultado da atividade estimuladora dos **estrógenos**, produzidos pelos folículos ovarianos em maturação. A atividade mitótica é detectada tanto na lâmina própria como no epitélio. Após o 14º dia, quando a ovulação ocorre, o endométrio começa sua terceira **fase secretora** ou **pró-gestacional**, que dura aproximadamente 13 dias. Durante essa fase, o endométrio tem espessura de 5 a 7 mm e as glândulas endometriais iniciam sua atividade secretora.

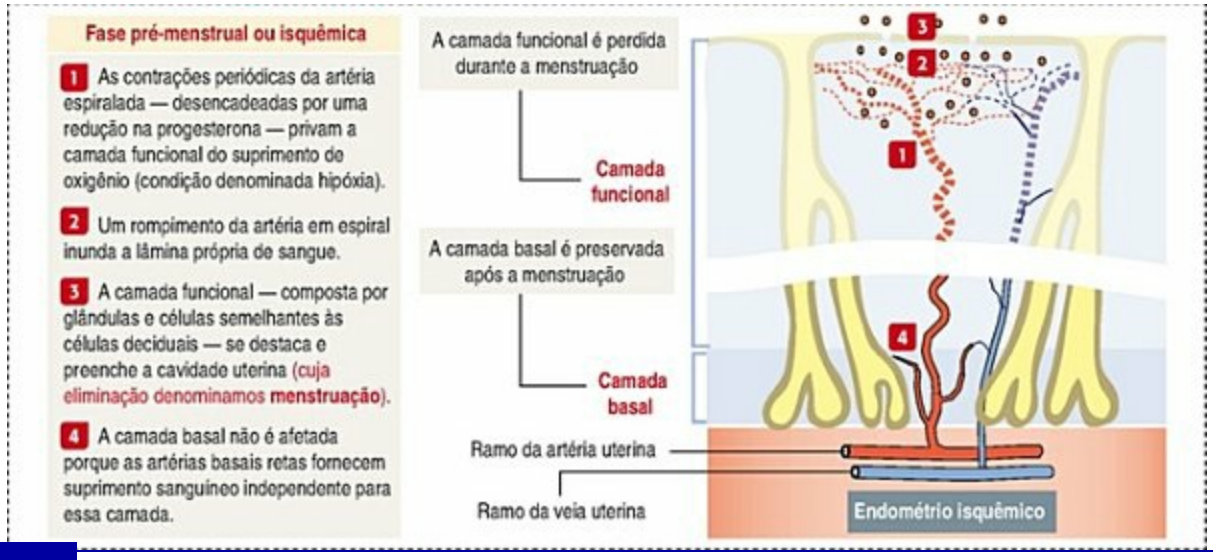


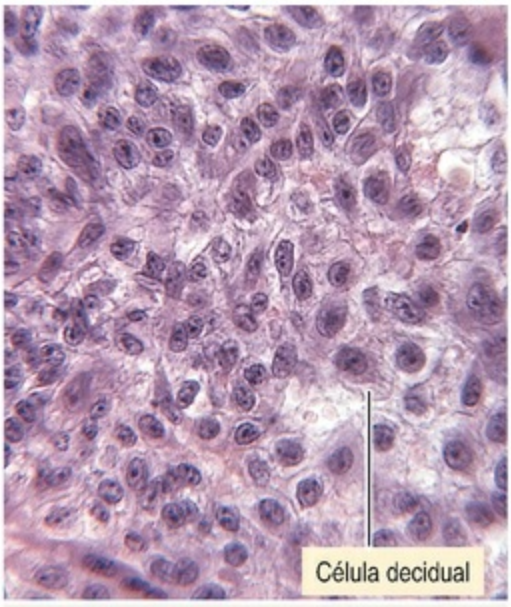
Figura 22-17 Endométrio pré-menstrual ou isquêmico

O contorno das glândulas tubulares se torna irregular e enovelado, o epitélio de revestimento acumula **glicogênio**, e as secreções ricas em glicogênio e glicoproteínas estão presentes no lúmen glandular. Os vasos sanguíneos em paralelo às glândulas endometriais aumentam de comprimento, e a lâmina própria contém líquido em excesso (edema). A fase secretora é controlada tanto pela **progesterona** como pelos **estrógenos**

produzidos pelo corpo lúteo.

No final do ciclo menstrual, a involução do corpo lúteo resulta de diminuição nos níveis sanguíneos dos hormônios esteroides, levando a uma **fase isquêmica** (duração de aproximadamente 1 dia). Redução no suprimento sanguíneo normal — que provoca **isquemia** intermitente — e hipóxia consequente determinam a necrose da camada funcional do endométrio, que é descamada durante a fase menstrual (Fig. 22-16).

Caso ocorra gestação, as **células do estroma** na lâmina própria endometrial aumentam de tamanho e armazenam lipídios e glicogênio em resposta ao aumento dos níveis de progesterona (Figs. 22-18 e 22-19). Essa modificação endometrial é conhecida como **reação decidual** porque a camada funcional do endométrio será perdida como a **decídua** (do latim *deciduus*, que cai) durante o parto.



A **reação decidual** consiste morfologicamente no aumento de volume das células do estroma endometrial. A implantação do ovo ou zigoto, na forma de blastocisto, depende de o endométrio estar preparado sob a influência hormonal (Cap. 23, Fertilização, Placentação e Lactação), ou seja, constituído por glândulas endometriais secretoras envoltas por células deciduais. Além disso, os altos níveis de progesterona mantêm o miométrio relativamente afuncional.

Figura 22-18 Células deciduais

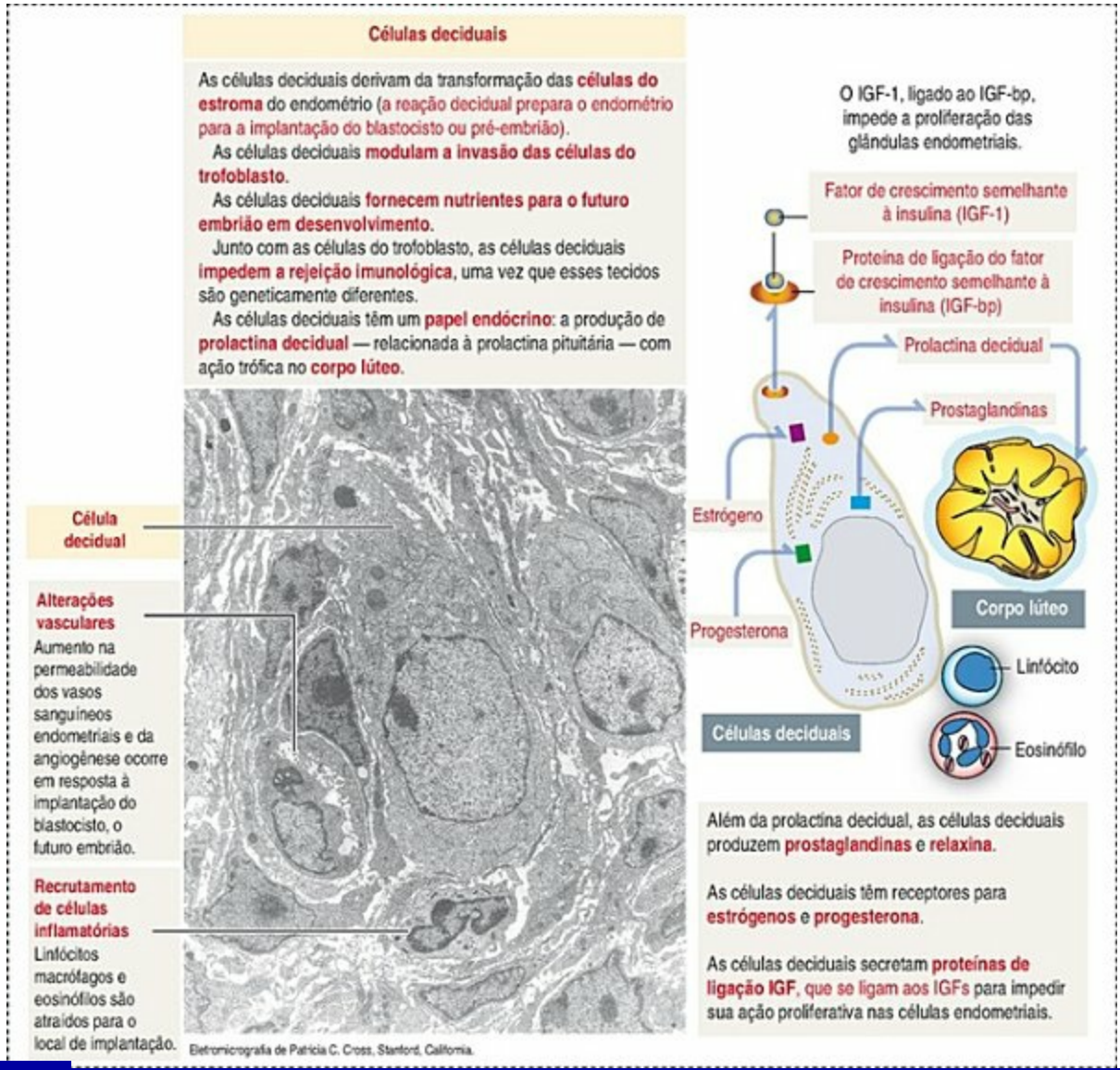


Figura 22-19 Célula decidual

Vascularização do endométrio e menstruação

As **artérias arqueadas** suprem o endométrio. Uma artéria arqueada tem dois segmentos (Fig. 22-15):

1. Um **segmento reto**, que fornece a **camada basal** do endométrio.
2. Um **segmento enovelado**, que fornece a **camada funcional** do endométrio.

O segmento espiralado se distende à medida que o endométrio cresce em espessura. Antes da menstruação, a contração da artéria na interface reta reduz o fluxo sanguíneo, resultando na destruição da camada funcional do endométrio.

Significado clínico: endometriose

A **endometriose** é um distúrbio relativamente comum, doloroso, pelo qual pedaços do endométrio se tornam implantados fora do útero (predominantemente na tuba uterina,

nos ovários e no revestimento peritoneal da pelve). Durante o ciclo menstrual, o tecido endometrial implantado (chamado **endometrioma**) continua a proliferar, secretar e sangrar em relação aos níveis normais, da mesma forma que o endométrio faz. O sangue aprisionado pode dar origem a cistos, tecido cicatricial e aderências peritoneais.

A dor pélvica crônica ocorre durante a menstruação (**dismenorreia**). Sangramento excessivo durante o período menstrual (**menorragia**) ou sangramento entre os períodos (**menometrorragia**) pode ser observado. A endometriose é, geralmente, o primeiro diagnóstico em pacientes que procuram tratamento para a **infertilidade**.

A causa da endometriose permanece indefinida. As possíveis causas incluem o fluxo de retorno do tecido endometrial através da tuba uterina até o local de implantação e a disseminação de células endometriais através da corrente sanguínea. O diagnóstico é estabelecido por ultrassom e laparoscopia. O tratamento inclui medicamentos de combate à dor, terapia hormonal (com agonistas, como anticoncepcionais orais e hormônios liberadores de gonadotropina e antagonistas que bloqueiam a produção de hormônios ovarianos através da criação de menopausa induzida) e laparoscopia para remover endometriomas implantados. O tratamento da infertilidade em mulheres com endometriose consiste em superovulação induzida por gonadotrofina com inseminação intrauterina, bem como fertilização *in vitro*.

CÉRVICE

A cérvice é a extensão inferior do útero. Ela se comunica com a cavidade uterina e com a vagina através da **endocérvice**.

A endocérvice contém **glândulas tubulares** secretoras de muco revestidas por epitélio cilíndrico ou colunar (Fig. 22-20). As glândulas endocervicais são circundadas por um estroma formado por tecido conjuntivo denso, rico em fibras colágenas, entremeadas com fibras musculares, e abundantes vasos sanguíneos. As glândulas tubulares endocervicais são profundas, representando invaginações (**criptas**) do epitélio de revestimento que aumentam a área de superfície a ser coberta pelo muco.

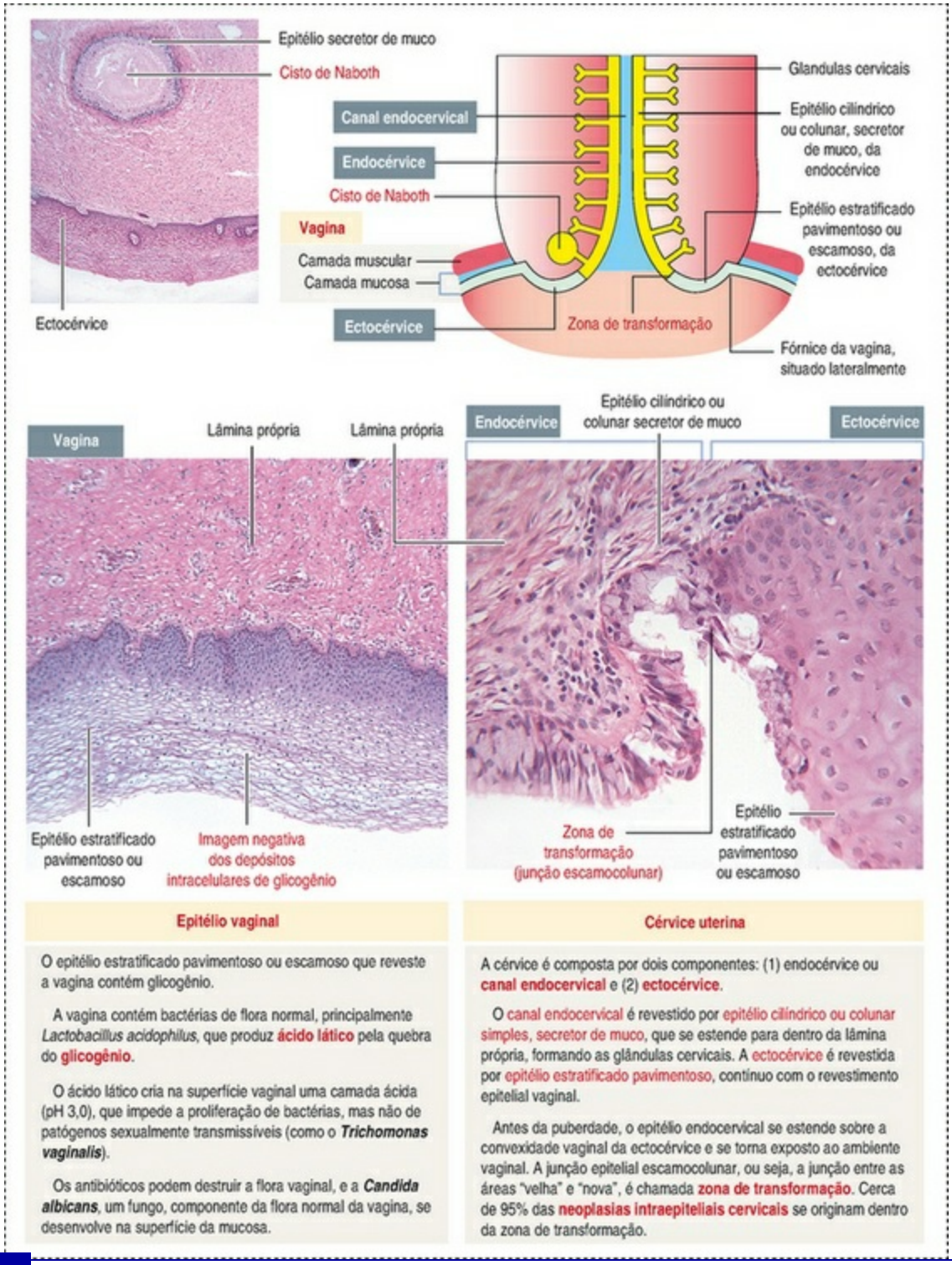


Figura 22-20 Cérvice uterina e vagina

A atividade secretora das **glândulas endocervicais** é regulada pelos **estrógenos** e é **máxima na época da ovulação**. O produto das glândulas lubrifica a vagina durante a relação sexual e atua como barreira protetora contra a penetração de bactérias, bloqueando seu acesso à cavidade uterina.

Durante a ovulação, o muco é menos viscoso, hidratado, e tem pH alcalino, condições favoráveis para a migração dos espermatozoides. O alto conteúdo de íons (Na^+, K^+ e Cl^-) é responsável pela **cristalização do muco** em padrão semelhante a uma samambaia na fase ovulatória. Essa característica do muco cervical é usada clinicamente para avaliar a época adequada para que a fertilização ocorra.

Após a ovulação, o muco é altamente viscoso e apresenta pH ácido, condições prejudiciais para a penetração e viabilidade dos espermatozoides. As glândulas endocervicais podem tornar-se obstruídas, formando cistos chamados **cistos de Naboth**.

Significado clínico: neoplasia intraepitelial cervical e vírus do papiloma humano (HPV)

O segmento externo da cérvice, a **ectocérvice**, é revestido por **epitélio estratificado pavimentoso** ou **escamoso**. Existe uma transição epitelial abrupta entre a endocérvice e a ectocérvice, denominada **zona de transformação**.

Na zona de transformação pode ocorrer **displasia**, uma condição anormal porém reversível. A displasia é caracterizada por células epiteliais desorganizadas que são descamadas antes de atingirem a maturidade estratificada plena.

Entretanto, a displasia pode progredir para **carcinoma *in situ***, uma doença na qual a proliferação das células epiteliais é muito ativa, porém dentro dos limites da lâmina basal (**neoplasia intraepitelial cervical, CIN** ou **NIC**). Essa doença pode ser reversível ou pode progredir (caso não tenha sido detectada) para **carcinoma invasivo** que rompe a continuidade da lâmina basal e invade o tecido conjuntivo subjacente. A displasia e o carcinoma *in situ* podem ser detectados pelo exame de rotina através de esfregaços corados (teste de **Papanicolaou**).

Várias cepas do **papilomavírus humano** (**HPV**), uma infecção sexualmente transmissível, têm sido associadas à maioria dos casos de câncer de cérvice. Como no teste de Papanicolaou, as células coletadas da cérvice podem ser usadas para determinar, através de um teste de HPV, se a paciente está infectada com algum dos 13 tipos de HPV. Esse teste pode detectar cepas de HPV de alto risco (p. ex., HPV-16 e HPV-18) no DNA da célula antes do desenvolvimento da NIC.

VAGINA

A vagina é um tubo fibromuscular que consiste em três camadas:

1. Uma **camada de mucosa** interna (epitélio estratificado pavimentoso ou escamoso, com **lâmina própria**, normalmente infiltrada por neutrófilos e linfócitos; Fig. 22-20).
2. Uma **camada muscular** intermediária (músculo liso circular e longitudinal).
3. Uma **camada adventícia** externa (tecido conjuntivo denso).

A superfície da mucosa é mantida úmida pelo muco secretado pelas glândulas uterinas e endocervicais e pelas **glândulas de Bartholin** no vestíbulo. A parede da vagina não apresenta glândulas.

O epitélio vaginal sofre modificações cíclicas durante o ciclo menstrual. A

diferenciação do epitélio vaginal é estimulada pelos **estrógenos**. Na época da ovulação, o epitélio estratificado encontra-se completamente diferenciado, e células superficiais, pavimentosas e acidófilas em abundância podem ser vistas no teste de Papanicolaou.

Após a ovulação, quando a **progesterona** predomina, o número de células pavimentosas diminui e mais células do estrato intermediário, poligonais, basófilas, aparecem, junto com os neutrófilos e os linfócitos. O esfregaço vaginal fornece informações rápidas sobre os níveis de estrógenos e progesterona durante o ciclo menstrual e também é útil para o monitoramento do estado hormonal durante a gestação.

Significado clínico: citopatologia diagnóstica

A citopatologia diagnóstica é baseada em observações de células normais e anormais, obtidas por escovação, raspagem ou esfoliação, correlacionando com tecido de controle. A coleta de amostras e os procedimentos de coloração foram introduzidos em 1941 pelo anatomista George N. Papanicolaou (1983–1962) pelo ginecologista Herbert E. Traut. O potencial do diagnóstico da avaliação cito-hormonal usando esfregaços vaginais foi reportado em 1925 por Papanicolaou.

O exame de **Papanicolaou** é um procedimento padrão para a detecção precoce de tumores malignos cervicovaginais. Dois componentes dos corantes do Papanicolaou são corantes citoplasmáticos à base de álcool: a **eosina**, que cora as células pavimentosas superficiais de rosa-alaranjado, e **verde luz**, que cora o citoplasma de células intermediárias e menos diferenciadas, mais próximas à lâmina basal. Os núcleos são corados com **hematoxilina**.

Os estrógenos estimulam a diferenciação das camadas superficiais do epitélio estratificado pavimentoso ou escamoso da vagina. Uma vez que o epitélio se diferenciou sob a influência dos estrógenos, a progesterona provoca descamação rápida das células coradas entre rosa-alaranjado e células poligonais coradas de verde luz, e as camadas intermediárias são vistas nos esfregaços (Fig. 22-21). Os esfregaços cervicais fornecem evidências de **infecções por HPV**. A presença de **coilócitos**, células pavimentosas com zona perinuclear clara bem demarcada, envolta por uma borda citoplasmática densa, é característica (Fig. 22-21).

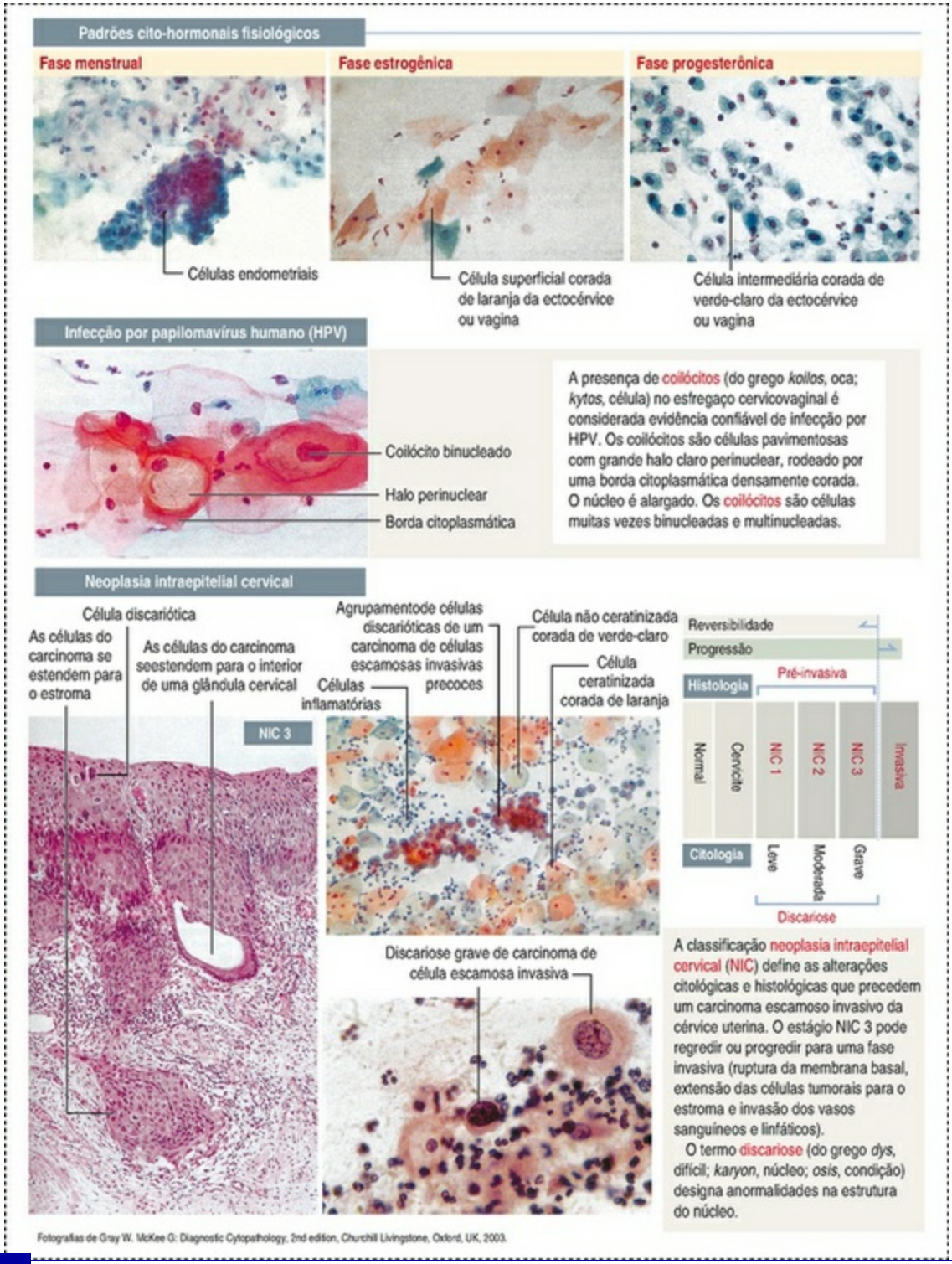


Figura 22-21 Citopatologia diagnóstica

O carcinoma microinvasivo da cérvice, precedido por neoplasia **intraepitelial cervical** (**NIC**) estágios 1 e 2 (NIC 1 e NIC 2), é mostrado na Figura 22-21 (estágio NIC 3). O carcinoma se estende a partir de uma glândula endocervical e se aprofunda no estroma, na forma de línguas e ilhas de células tumorais envoltas por células inflamatórias. O exame de Papanicolaou detecta discariose grave, células inflamatórias e células ceratinizadas superficiais, características que alertam o citologista em relação à possibilidade de invasão tumoral precoce.

Monte do púbis, lábios maiores e lábios menores

O monte do púbis, os lábios maiores e os lábios menores são estruturas cutâneas modificadas. O **monte do púbis** (monte de Vênus) é constituído por pele revestida por **epitélio estratificado pavimentoso** ou **escamoso ceratinizado** com folículos pilosos, cobrindo a gordura subcutânea que recobre a sínfise púbica.

Os **lábios maiores** são extensões do monte do púbis em cada lado do introito vaginal. Além da pele com folículos pilosos e das glândulas (**glândulas sudoríparas apócrinas** e **glândulas sebáceas**) que cobrem a camada adiposa, as fibras musculares lisas são detectadas na gordura subcutânea. Os folículos pilosos e o acúmulo de gordura são regulados por hormônios sexuais no início da maturidade sexual (por volta de 10 a 13 anos).

Os **lábios menores** são pregas de pele sem tecido adiposo e folículos pilosos, mas com abundantes vasos sanguíneos, fibras elásticas e glândulas sebáceas que se abrem diretamente na superfície da epiderme pigmentada com melanina. A pigmentação da epiderme, tanto dos lábios maiores como dos lábios menores, aparece no início da puberdade.

O **hímen** é o limite entre a genitália interna e a externa. É formado por uma membrana fibrosa fina que delimita a porta de entrada da vagina, recoberto em sua superfície externa por **epitélio estratificado pavimentoso** ou **escamoso ceratinizado** e em sua superfície interna por **epitélio estratificado pavimentoso** ou **escamoso não ceratinizado** com glicogênio (como o epitélio vaginal).

O **clitóris**, localizado abaixo do monte do púbis, é o equivalente feminino do pênis. Como o pênis, ele é formado por dois corpos cavernosos lado a lado (tecido erétil vascular) separados por um septo, circundados por uma bainha fibrosa rica em colágeno. O clitóris é parcialmente coberto por pele, contendo nervos e receptores sensoriais em abundância, mas com ausência de folículos pilosos e glândulas.

Meato uretral e glândulas (parauretrais e de Bartholin)

O óstio externo da uretra (meato uretral) comunica-se com o exterior próximo ao clitóris. As **glândulas parauretrais de Skene** são distribuídas ao redor do meato e revestidas **por epitélio cilíndrico** ou **colunar pseudoestratificado**.

As **glândulas vestibulares maiores** (**vulvovaginais** ou **de Bartholin**) são encontradas ao redor da porção inferior da vagina e formadas por ácinos secretores de muco. Um ducto coberto por epitélio de transição liga essas glândulas à face posterolateral da vagina, no vestíbulo da vagina.

A **uretra feminina** é coberta por **mucosa pregueada** revestida por **epitélio de transição**, que muda inicialmente para epitélio cilíndrico ou colunar pseudoestratificado e, próximo ao meato uretral, para epitélio estratificado pavimentoso ou escamoso não ceratinizado. **Glândulas mucossecretoras** são observadas na lâmina

própria da **mucosa** (Fig. 22-22).

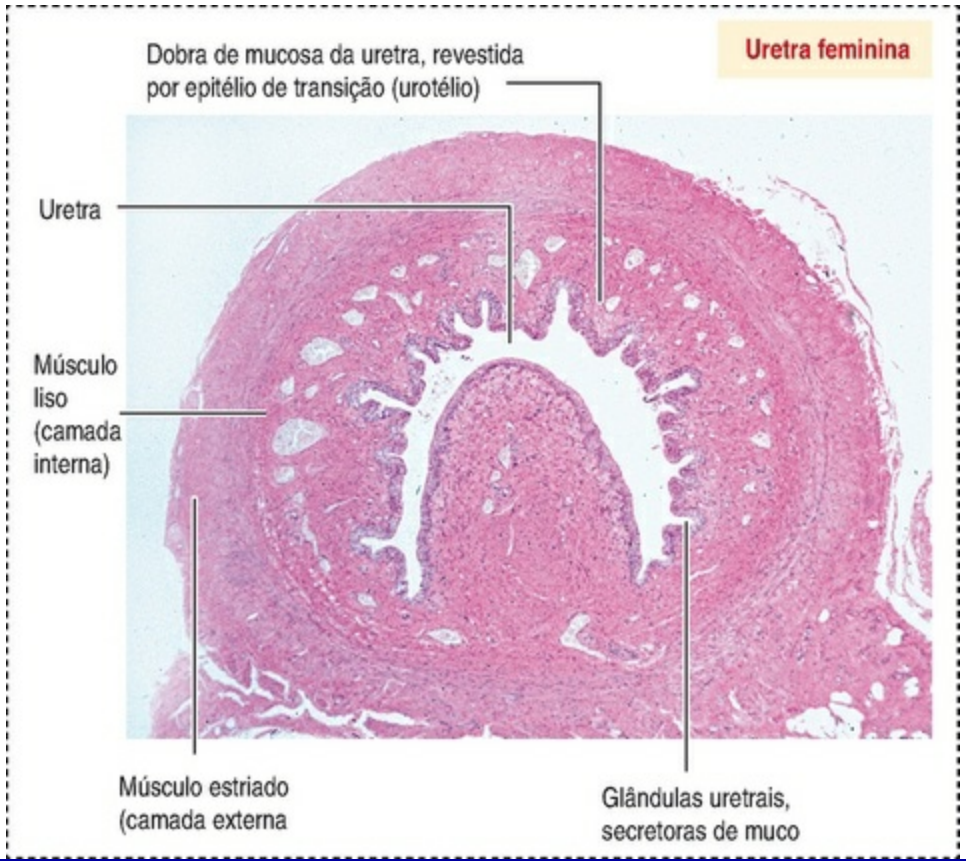
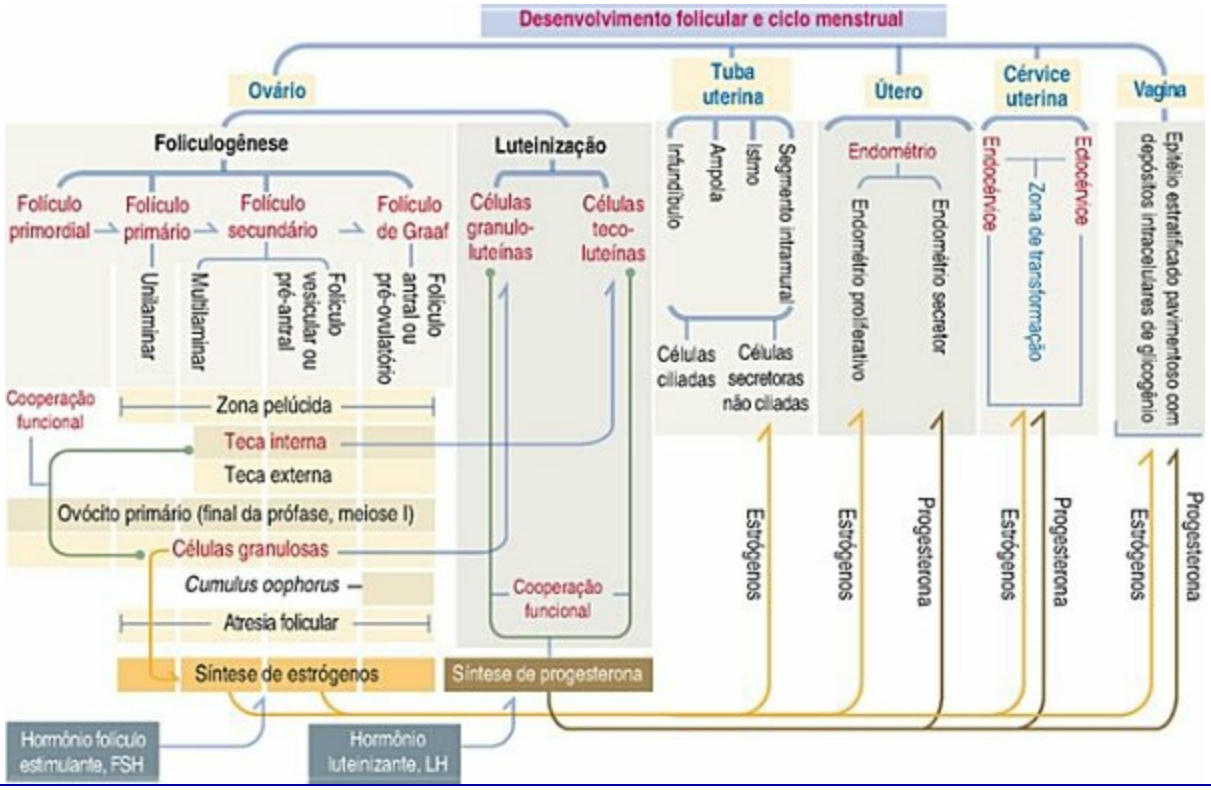


Figura 22-22 Uretra feminina

A **parede muscular** é constituída de uma **única camada longitudinal do músculo liso** (**esfíncter involuntário**). **Musculatura estriada esquelética** (**esfíncter voluntário**) é observada externamente à camada do músculo liso. Tecido conjuntivo rico em fibras elásticas proporciona sustentação às camadas musculares.



Mapa conceitual | Desenvolvimento Folicular e Ciclo Menstrual

Conceitos essenciais | Desenvolvimento Folicular e Ciclo Menstrual

• **Desenvolvimento do ovário.** O **córtex** da gônada indiferenciada se desenvolve em ovário. Os **cordões sexuais primários** (derivados do epitélio celômico) são substituídos pelos **cordões sexuais secundários** que circundam as **ovogônias**, células derivadas das células germinativas primordiais com dois cromossomos X. As ovogônias completam a mitose e entram na prófase I meiótica para se tornarem ovócitos primários. A meiose é interrompida após o *crossing-over*, um estado latente que continuará até a puberdade. Consequentemente, na época do nascimento, os ovócitos primários no estágio diplóteno são envoltos por células granulosas.

A **síndrome de Turner** é provocada pela ausência de todo ou parte de um segundo cromossomo X (45,X). Ovários atrofiados, baixa estatura, anormalidades esqueléticas e linfedema são aspectos característicos.

• **Desenvolvimento dos ductos genitais femininos.** As **extremidades craniais** dos ductos de Müller permanecem separadas para formar as tubas uterinas. Os **segmentos caudais** se fundem para se desenvolverem em **primórdio uterovaginal**, que se transforma em útero e fórnice da vagina. A **canalização da placa vaginal** (após o contato do primórdio uterovaginal com o seio urogenital) resulta nas partes média e inferior da vagina. O tubérculo genital se desenvolve em falo primordial na extremidade cranial da membrana cloacal. As **eminências labioescrotais** (que darão origem aos **lábios maiores**) e as **pregas urogenitais** (que darão origem aos **lábios menores**) se desenvolvem em cada lado da membrana cloacal. Na ausência de andrógenos, o falo se desenvolve no clitóris.

A **síndrome de Rokitansky-Küster-Hauser** (ausência de útero, cérvice e parte superior da vagina; ovulação normal, mas sem menstruação) é provocada pela agenesia dos ductos de Müller.

• O **ovário** é revestido por epitélio simples que varia de pavimentoso ou escamoso a cúbico baixo, sustentado por uma camada de tecido conjuntivo, a **túnica albugínea**. O ovário tem córtex e medula. O **córtex abriga os folículos primordiais**; a medula é constituída por vasos sanguíneos (artéria e veia ovariana), nervos e vasos linfáticos.

O **ciclo ovariano** compreende três fases: (1) **fase folicular** (consiste no desenvolvimento de alguns folículos primordiais finalizando com a formação de um folículo pré-ovulatório, antral ou de Graaf); (2) **fase ovulatória** (ruptura do folículo de Graaf, término da meiose I [resultando na formação do primeiro corpo polar] e liberação do então ovócito secundário do ovário); e (3) **fase lútea** (transformação da camada celular granulosa mural residual e das células da teca interna em corpo lúteo vascularizado, produtor de esteroides).

A fase folicular (ou foliculogênese) resulta na seguinte sequência:

1. **Folículos primordiais** (ovócito primário envolto por uma única camada de células granulosas achatadas, sustentadas por uma lâmina basal).
2. **Folículos primários** (ovócito primário envolto por uma **única ou mais camadas de** células **granulosas cúbicas**).
3. **Folículos secundários** (ovócito primário separado das **células granulosas, que proliferam e constituem várias camadas**, pela zona pelúcida de desenvolvimento). Os processos celulares das células granulosas adjacentes à zona pelúcida (a futura *corona radiata*) penetram no espessamento da zona pelúcida progressivamente e estabelecem contato com a membrana plasmática do ovócito primário. A cooperação molecular recíproca ocorre entre o ovócito primário e as células granulosas. As junções comunicantes estão presentes nos pontos de contato e entre as células granulosas adjacentes. Além disso, os **espaços** contendo fluido (**líquido folicular**; também chamados **corpúsculos de Call-Exner**) aparecem entre as células granulosas Esses espaços coalescerão para formar o **antro** no folículo maduro. O folículo secundário com espaços intercelulares é chamado de **vesicular** ou **pré-antral**.

As células do estroma em torno do folículo em desenvolvimento se diferenciam em duas camadas: a **teca interna altamente vascularizada** (que produz **androstenediona**, que é transferida para as células granulosas através da lâmina basal, para que elas possam produzir **estrógenos**) e a **teca externa**, um tecido conjuntivo, que é contínuo com o estroma ovariano.

4. O **folículo pré-ovulatório ou antral** (também chamado de **folículo de Graaf**) é composto por ovócito primário envolto pela zona pelúcida. As células granulosas se tornam deslocadas pelo fluido no antro e se separam em duas regiões distintas: a **região celular granulosa de acumulação**, representada pelas células granulosas ao redor do complexo zona pelúcida-ovócito primário; e a **região celular granular mural**, que reveste a parede do folículo. O acúmulo evita que o complexo ovócito primário-zona pelúcida-*corona radiata* flutue livremente no fluido do antro.

Um mecanismo impede que os ovócitos primários completem a meiose I, enquanto eles permanecem dentro do folículo em desenvolvimento. As células granulosas produzem o **inibidor da maturação do ovócito**, que é transferido das células granulosas para o ovócito através de processos citoplasmáticos que atravessam a zona pelúcida e se ligam ao ovócito através de junções comunicantes. Um pouco antes da ovulação, o ovócito produz o **fator de promoção de maturação** (complexo Cdc2-ciclina B), que induz ao término da meiose I e à formação do primeiro corpúsculo polar.

A **atresia folicular** é um processo apoptótico fisiológico que consiste em uma falha dos folículos ovarianos em completar a foliculogênese em qualquer ponto do desenvolvimento.

A **fase lútea** ocorre logo após a ovulação e consiste na formação do **corpo lúteo** (um processo chamado **luteinização**). A luteinização consiste no rompimento da lâmina basal do folículo, a invasão dos vasos sanguíneos a partir da teca interna, e a transformação das células granulosas murais remanescentes em **células granuloluteínas** e

as células da teca interna em **células tecoluteínas**. A **secreção de estrógenos e progesterona** ocorre em resposta ao **estímulo de FSH (hormônio folículo estimulante) e LH (hormônio luteinizante)**. As células tecoluteínas cooperam com as células granuloluteínas para produzir estradiol; ambos os tipos de célula conseguem sintetizar progesterona de forma independente.

Caso ocorra fertilização, o ovócito secundário terminará a meiose II, produzirá o segundo corpúsculo polar e formará um pronúcleo haploide para se fundir com o pronúcleo haploide de um espermatozoide para formar um ovo ou zigoto. As **células do trofoblasto** do embrião implantado produzem a **gonadotrofina coriônica**, que assumirá o controle da função do corpo lúteo na secreção de estrógenos e progesterona. Se não ocorrer fertilização, o corpo lúteo sofre degeneração (**luteólise**) e se transforma em cicatriz no tecido conjuntivo chamado *corpus albicans*.

- **Tuba uterina (trompa de Falópio ou trompa uterina).** A tuba uterina é um tubo muscular com quatro regiões anatômicas: (1) **infundíbulo** (caracterizado por conter pregas digitiformes chamadas **fímbrias**, responsáveis por capturar o complexo ovulado); (2) **ampola** (o local onde a fertilização ocorre); (3) **istmo** (o local onde a camada muscular da tuba se espessa e a contração muscular ajuda o deslocamento do espermatozoide em direção ao complexo celular ovulado e o movimento do ovo fertilizado para o útero); (4) **parietal ou intramural** (a junção tuba uterina-útero). A **parede da tuba** é composta de três camadas: a **mucosa**, constituída por epitélio cilíndrico ou colunar simples, com **células ciliadas e não ciliadas** sustentadas por lâmina própria, uma **camada muscular** e uma **camada serosa**.
- **Útero.** O útero é composto de dois segmentos anatômicos: **corpo** e **cérvice**. O corpo do útero é composto por três camadas: **endométrio**, **miométrio** e perimétrio, representado pela serosa ou adventícia.

 O **endométrio** é formado por um **revestimento epitelial colunar simples** e está associado às **glândulas endometriais tubulares simples** envoltas por **lâmina própria** (o estroma endometrial). O endométrio tem uma **camada funcional superficial** (perdida durante a menstruação) e uma **camada basal** (retida durante a menstruação como reserva para a regeneração tecidual). A irrigação da camada funcional superficial é fornecida por uma **artéria endometrial espiral**; a irrigação da camada basal é fornecida por uma **artéria reta basal**, um suprimento sanguíneo independente.

 Quatro fases consecutivas caracterizam o **ciclo menstrual**: a **fase menstrual** (dias 1 a 5), a **fase proliferativa ou estrogênica** (dias 5 a 14), a **fase secretora ou progestacional** (dias 15 a 27) e a **fase isquêmica** (dias 27 a 28). A contração das artérias endometriais espiraladas durante a fase isquêmica reduz o fluxo sanguíneo e desencadeia a destruição da camada endometrial funcional. A ovulação marca o final da fase proliferativa e o início da fase secretora.

 Caso ocorra gestação, as células do estroma endometrial mudam para um formato semelhante às células epiteliais e se tornam **células deciduais**. Essa mudança é chamada **reação decidual**. As células deciduais modulam a implantação do embrião direcionada pelo trofoblasto, fornecem nutrientes para o embrião em desenvolvimento e, junto com o trofoblasto, impedem a rejeição imunológica de tecidos embrionários e fetais geneticamente diferentes. A **endometriose** é um distúrbio caracterizado pela implantação e crescimento do tecido endometrial (chamado **endometrioma**) na tuba uterina, ovários e superfície peritoneal da pelve. O tecido endometrial ectópico responde ao estímulo hormonal, assim como o endométrio. A dor pélvica durante a menstruação **(dismenorreia)**, o sangramento excessivo durante a menstruação **(menorragia)** ou o sangramento entre os períodos **(menometrorragia)** são características clínicas encontradas na endometriose. A **infertilidade** está associada à endometriose.

• **Cérvice.** A cérvice consiste em dois componentes: o **canal endocervical** e a **ectocérvice**.

O canal endocervical é revestido por **epitélio cilíndrico ou colunar simples secretor de muco** que se estende para dentro da lâmina própria, formando as **glandulares cervicais**, profundas. Durante a ovulação, o muco é menos viscoso e alcalino, duas condições que favorecem a penetração dos espermatozoides. Após a ovulação, o muco se torna viscoso e ácido, duas condições desfavoráveis para a penetração dos espermatozoides. A oclusão das aberturas superficiais (criptas) glandulares dá origem a cistos, chamados **cistos de Naboth**.

A ectocérvice é revestida por **epitélio estratificado pavimentoso** ou **escamoso**. A junção do epitélio cilíndrico ou colunar simples da endocérvice com o epitélio estratificado pavimentoso ou escamoso é chamada **zona de transformação**, local de origem da maioria das neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC). O **exame de Papanicolaou** tem desempenhado papel significativo na detecção precoce do câncer cervical. O **papilomavírus humano**, uma infecção sexualmente transmitida, tem sido associada à origem do câncer cervical.

• **Vagina.** A vagina é representada por um tubo fibromuscular composto por três camadas: uma **mucosa** interna (epitélio estratificado pavimentoso ou escamoso, rico em **glicogênio**, sustentando por lâmina própria), uma **muscular lisa** intermediária e uma externa, **adventícia**, de tecido conjuntivo. A diferenciação do epitélio vaginal é dependente de hormônios e sofre modificações cíclicas durante o ciclo menstrual. A quebra do glicogênio pelo *Lactobacillus acidophilus* em ácido lático cria um pH vaginal ácido que impede a proliferação de bactérias, mas não de patógenos sexualmente transmissíveis.

• **Monte do púbis, lábios maiores e lábios menores** são estruturas cutâneas modificadas da vulva. O monte do púbis é constituído por pele delgada revestida por típica epiderme (epitélio estratificado pavimentoso ou escamoso ceratinizado). Os lábios maiores têm, além da pele, glândulas sudoríparas apócrinas e glândulas sebáceas. Os lábios menores são pregas cutâneas epidérmicas pigmentadas com melanina, com vasos sanguíneos em abundância, fibras elásticas e glândulas sebáceas.

• **Uretra feminina.** A uretra feminina tem mucosa pregueada revestida por epitélio de transição com lâmina própria rica em glândulas mucosas. Esse epitélio muda para epitélio pseudoestratificado, próximo ao óstio externo da uretra (meato uretral), para epitélio estratificado pavimentoso ou escamoso não ceratinizado. A parede muscular é constituída de uma camada muscular lisa interna (esfíncter involuntário) e uma camada muscular estriada externa (esfíncter voluntário).

23.

FERTILIZAÇÃO, PLACENTAÇÃO E LACTAÇÃO

FERTILIZAÇÃO

Dois eventos devem ocorrer antes da fertilização: (1) um processo de **maturação dos espermatozoides**, que ocorre no epidídimo; e (2) a **capacitação dos espermatozoides** no sistema genital feminino.

Os espermatozoides que saem dos testículos e entram no ducto do epidídimo possuem um **movimento circular**. Após 2 semanas **de maturação**, quando já percorreram todo o epidídimo e estão armazenados na sua cauda, os espermatozoides adquirem a **motilidade para a frente** (***forward***) necessária para a fertilização. Após a ejaculação, os espermatozoides sofrem um **processo de capacitação** no útero e a fertilização do ovócito (ovócito II) ocorre na tuba uterina.

Essencialmente, **um espermatozoide fecundante deve completar a maturação e a capacitação antes da fusão com o ovócito**. A capacitação pode ser induzida *in vitro*, um procedimento que permite a fertilização *in vitro*. Durante a capacitação, glicoproteínas seminais e não covalentemente ligadas são removidas da membrana celular dos espermatozoides. A permeabilidade da membrana ao Ca^{2+} aumenta. Um influxo de Ca^{2+} aumenta os níveis intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), resultando no aumento da motilidade dos espermatozoides. Este processo é conhecido como **hiperativação**.

A **cabeça do espermatozoide** é constituída por três componentes: (1) o **núcleo condensado e alongado**; (2) o **saco acrossomal** vinculado ao **acroplaxoma**, uma placa constituída de proteínas do citoesqueleto, de ancoragem do acrossomo ao envoltório nuclear; e (3) a **membrana plasmática**. A **peça de conexão cabeça-cauda**, ou colo, contendo um par de centríolos e proteínas associadas, liga a cabeça à cauda do espermatozoide.

O **núcleo condensado** consiste em DNA genômico rodeado por protaminas básicas. Os nucleossomas não estão presentes porque as histonas somáticas foram substituídas pelas protaminas que protegem e estabilizam o DNA durante a fertilização.

O **saco acrossomal**, ou capuz cefálico, é formado por três componentes (Fig. 23-1): (1) a **membrana acrossômica externa**; (2) a **membrana acrossômica interna**; e (3) **enzimas hidrolíticas** (principalmente **hialuronidase** e a **acrosina**, esta última

derivada do precursor **pró-acrosina**). A porção final do saco acrossomal, que se estende em direção à cauda, é o **segmento equatorial**.

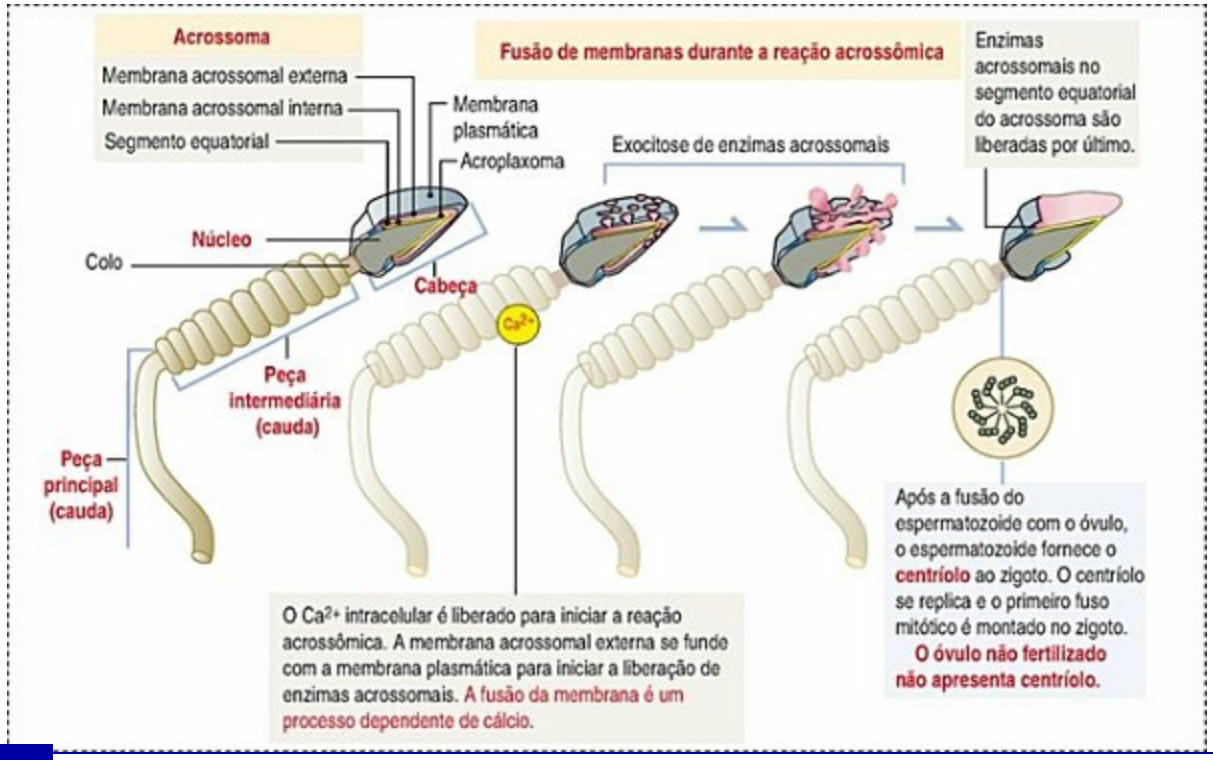


Figura 23-1 Reação acrossômica

Os três principais eventos durante a fertilização são, sequencialmente, a reação acrossômica; a ligação do espermatozoide à ZP3, uma glicoproteína da zona pelúcida (ZP), e a fusão do espermatozoide com o ovócito (Fig. 23-2).

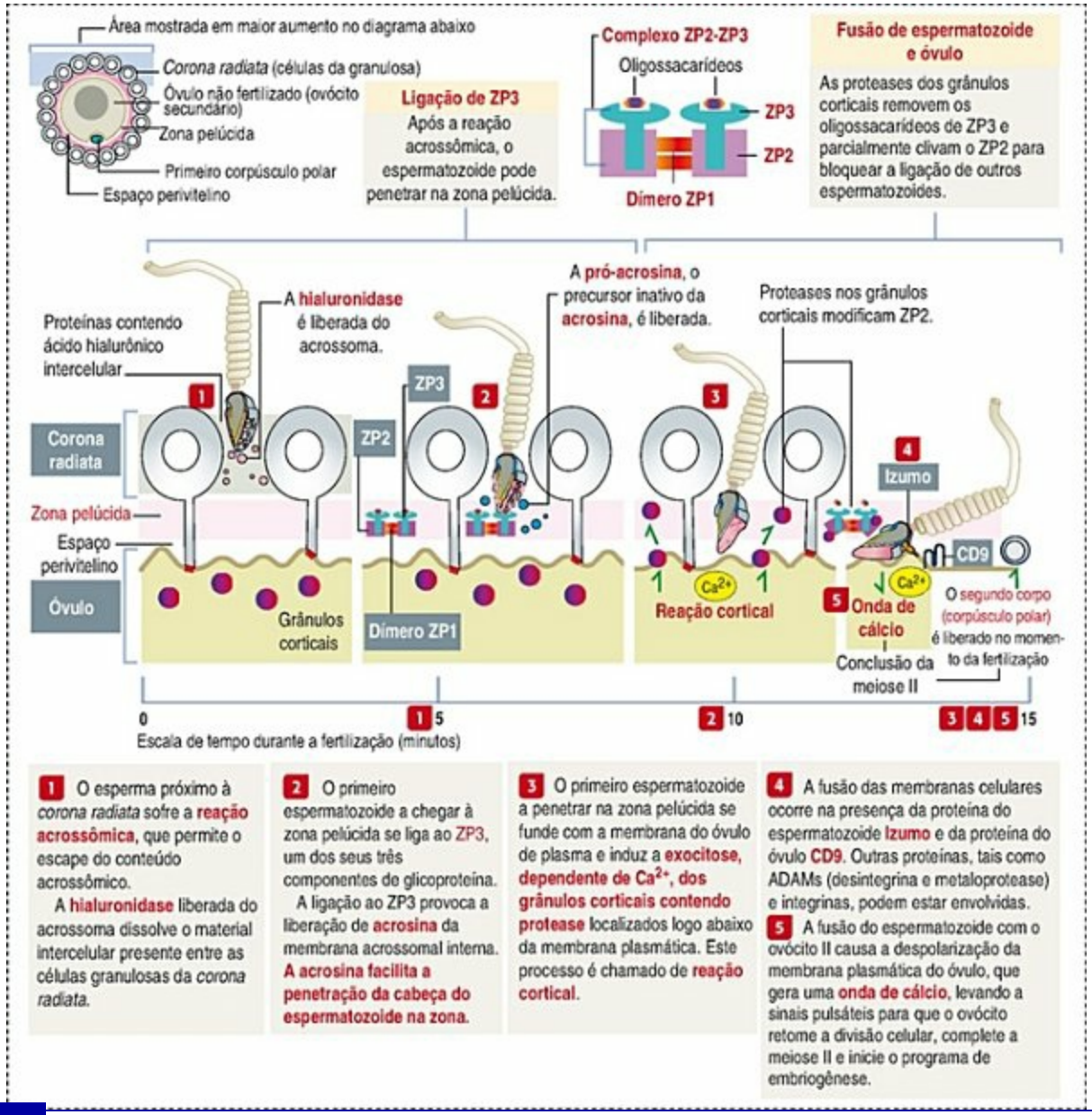


Figura 23-2 Fertilização

Nas proximidades do ovócito e na presença de Ca^{2+} **a membrana celular do espermatozoide se funde com a membrana acrossômica externa**. Este evento é conhecido como reação acrossômica. Pequenos orifícios criados pela fusão das membranas facilitam a liberação de enzimas hidrolíticas (Figs. 23-1 e 23-2). A região equatorial do acrossoma não participa do processo de fusão da membrana plasmática com o acrossoma externo. A infertilidade masculina pode ocorrer quando não há reação acrossômica ou quando ela ocorre antes do esperma atingir o óvulo.

Duas proteínas de membrana celular têm se mostrado essencial para a fusão entre o espermatozoide e o ovócito: o Izumo, no espermatozoide, e o CD9, no ovócito. O **Izumo** é uma proteína de membrana específica de espermatozoides, da superfamília de imunoglobulinas, que se localiza na membrana celular de espermatozoides após a reação acrossômica. O **CD9** é um membro da superfamília de tetraspaninas (**Quadro 23-A**). O Izumo e o CD9 podem estar envolvidos na organização ou estabilização de complexos proteicos entre as duas membranas celulares, essenciais para a reação de

fusão do espermatozoide com o ovócito. Outras proteínas, tais como ADAMs (proteínas multimodulares com domínio citoplasmático, transmembrana, semelhante a EGF, rico em cisteína, desintegrina e metaloprotease) podem participar desta reação. Discutimos no Capítulo 1, Epitélio, como o domínio da desintegrina ADAMs participa da degradação das proteínas transmembrana, na face citoplasmática.

Quadro 23-A Tetraspaninas

- As **tetraspaninas, inicialmente** descobertas na superfície de leucócitos humanos, têm quatro domínios transmembrana, duas alças extracelulares (curta e longa) e curtas caudas intracitoplasmáticas nas extremidades amino e carbóxi.
- Os domínios transmembrana permitem a associação de tetraspaninas adicionais para formar a **rede de tetraspaninas** onde as integrinas estão incluídas. As tetraspaninas funcionam como organizadores de superfície pela capacidade de agrupamento e interconexão de proteínas específicas de superfície celular.
- A grande alça extracelular está envolvida na interação proteína-proteína com proteínas localizadas lateralmente.
- As alças curtas estão ligadas ao citoesqueleto e às moléculas de sinalização intracelular.
- As tetraspaninas funcionam como moléculas supressoras de metástases. A redução na expressão de tetraspaninas se correlaciona com um aumento no potencial invasivo e metastático.

A fusão do espermatozoide com o ovócito provoca uma leve despolarização local da membrana celular do ovócito, que gera uma **onda de cálcio** através do citoplasma do óvulo dentro de 5 a 20 segundos. Um aumento na concentração de cálcio amplifica o sinal de despolarização e aciona o ovócito para retomar a divisão celular, completar a meiose II, liberando o segundo corpo (corpúsculo polar) no espaço perivitelino, e iniciar o programa de desenvolvimento inicial da embriogênese.

Zona pelúcida durante a fertilização

A membrana celular de ovos de mamíferos está rodeada por uma zona pelúcida de 6 a 7 µm de espessura (*zonae pellucidae*), uma camada de glicoproteína produzida principalmente pelo ovócito primário durante a foliculogênese, com início durante o estágio de folículo primário. A zona pelúcida tem um papel importante na fertilização e implantação do embrião no endométrio. A fertilização *in vitro* supera a maioria das formas de infertilidade (**Quadro 23-B**).

Quadro 23-B Fertilização *In Vitro*

- A fertilização de óvulos por espermatozoides humanos *in vitro* consiste nas seguintes etapas:
- Coleta de ovócitos a partir de folículos pré-ovulatórios, cerca de 10 ou mais ovócitos são recolhidos por laparoscopia

guiada transvaginalmente por ultrassonografia. Esta coleta é realizada após a estimulação dos ovários pelo hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e a administração de hormônio folículo estimulante (FSH). Os ovócitos são coletados 34 a 38 horas após a injeção de gonadotrofina coriônica humana para mimetizar o pico do hormônio luteinizante (LH).

- Os ovócitos são incubados durante a noite com espermatozoides móveis em um meio de cultura definido para que ocorra a fertilização *in vitro*. Os pré-embriões agora podem ser transferidos para a paciente.
- Alternativamente, em casos de um fator masculino severo de infertilidade, um espermatozoide pode ser injetado no ovócito pelo técnica de **injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI).**
- Nos casos de **azoospermia** (ausência de espermatozoides no ejaculado), os espermatozoides podem ser obtidos cirurgicamente do epidídimo ou dos testículos e utilizados para a técnica ICSI.
- Os embriões podem ser verificados *in vitro* quanto à presença de uma anormalidade genética ou cromossômica por um procedimento conhecido como **diagnóstico genético pré-implantação**. A amostra retirada para teste pode ser um **blastômero** do pré-embrião, um pedaço da massa celular externa (**trofoectoderma**) ou até mesmo o **corpo (corpúsculo polar) do ovócito**. Os pré-embriões sem anormalidades podem ser transferidos para a paciente.
- O excesso de pré-embriões pode ser criopreservado em nitrogênio líquido para uso posterior. Propanodiol ou dimetilsulfóxido podem ser usados como crioprotetores para a conservação destes pré-embriões (blastocisto inicial), e o glicerol é usado para os blastocistos totalmente formados.

A zona pelúcida é composta de três glicoproteínas (Fig. 23-2): o **ZP1**, um dímero de 200 Da; o **ZP2**, de 120 Da; e o **ZP3**, de 83 Da. As glicoproteínas ZP2 e ZP3 interagem para formar um longo complexo filamentoso interconectado por dímeros de ZP1 a intervalos irregulares.

Há quatro aspectos funcionais relacionados à ZP3 que devem ser lembrados: (1) a ZP3 é responsável pela ligação do espermatozoide, mediado por ***O*-oligossacarídeos** ligados ao ZP3 com afinidade de ligação aos receptores de espermatozoides. (2) **Somente o espermatozoide que sofreu reação acrossômica pode interagir com o ZP3**. (3) **O ZP3 é essencial para ligações de espermatozoide específico da espécie**, prevenindo que o espermatozoide de espécie diferente fertilize o ovócito. (4) Após o primeiro espermatozoide fertilizar o ovócito, a protease liberada dos grânulos corticais presentes no ovócito remove oligossacarídeos de ZP3 e clivam parcialmente o ZP2. Este processo, chamado de **reação cortical**, impede a **polispermia**, ou seja, que um óvulo seja fertilizado por mais de um espermatozoide. A polispermia resulta em zigotos inviáveis.

PLACENTAÇÃO

A placenta e os anexos embrionários (âmnio, cório, alantoide e saco vitelino) protegem o embrião em desenvolvimento e são responsáveis pela nutrição, respiração, excreção e produção de hormônios durante o desenvolvimento. As membranas são formadas pelo

embrião. Tanto o embrião quanto o endométrio materno começam a formar a placenta assim que o blastocisto se implanta na membrana da parede uterina.

Você aprendeu em seu curso de Embriologia que as etapas de pré-implantação de desenvolvimento do futuro embrião se inicia logo após a fertilização, ainda na ampola tuba uterina. Lembre-se que as primeiras divisões celulares do ovo ou **zigoto** (óvulo não fertilizado) são designados **de clivagem**. As células filhas são chamadas de **blastômeros**. O embrião é constituído por uma estrutura **compacta** em forma de bola, chamada de **mórula**, uma vez que tenha atingido um número mínimo de oito blastômeros.

A diversidade de células é alcançada no **blastocisto**, quando a massa celular externa (ou **trofoectoderma)** e a **massa celular interna** (**embrioblasto** ou **nó-embrionário**) são reconhecidas. No blastocisto tardio, o trofoectoderma é chamado de **trofoblasto** e é distribuído em duas regiões: em contato direto com a massa celular interna, o **trofoblasto polar** (correspondente ao **polo embrionário**), e ao redor da cavidade do blastocisto, o **trofoblasto mural**. O blastocisto sai da sua zona pelúcida entre 6 e 7 dias e a diferenciação da massa celular interna se inicia.

Implantação do blastocisto

A implantação do blastocisto no endométrio envolve: (1) a adesão inicial **instável** do blastocisto à superfície do endométrio, chamada de **aposição**, seguida por uma fase de adesão **estável;** e (2) a **decidualização** do estroma endometrial (Fig. 23-3).

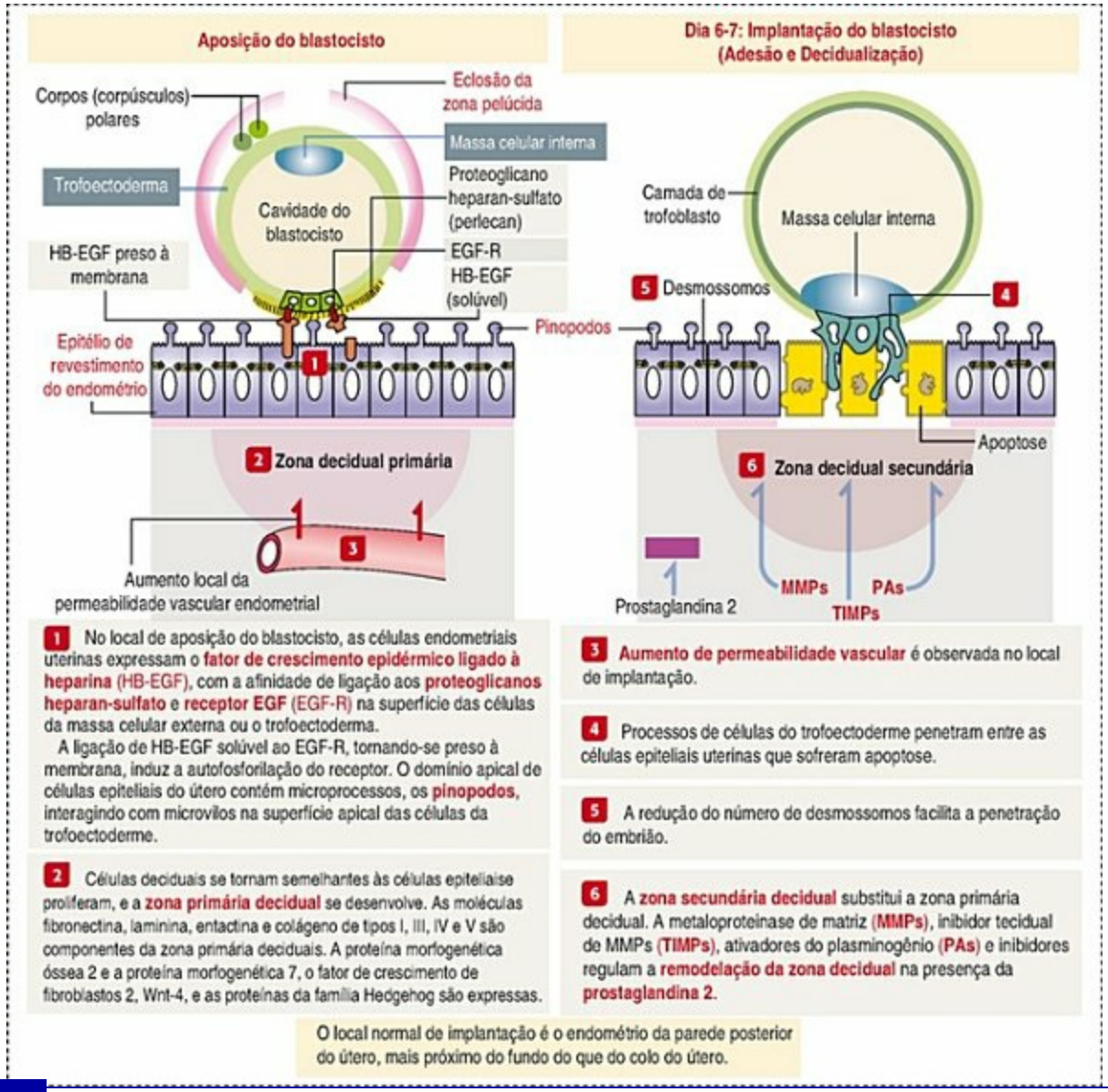


Figura 23-3 Implantação do blastocisto

O tempo de pré-implantação e de implantação é extremamente preciso (**Quadro 23-C**). Então, o local de implantação se encontra preparado para receber o pré-embrião.

Quadro 23-C Cronograma da implantação

- **Fertilização** ocorre na tuba uterina ou trompa de Falópio entre 24 a 48 horas após a ovulação.
- O desenvolvimento do óvulo fertilizado, chamado de ovo ou **zigoto**, para o **estágio de mórula** ocorre quando o pré-embrião — rodeado pela zona pelúcida — é transportado através da tuba uterina.
- A mórula aparece na cavidade uterina aproximadamente 2 a 3 dias após a fertilização.
- O embrião, agora um **blastocisto**, sai da zona pelúcida 72 horas depois de entrar na cavidade uterina.
- A implantação ocorre 6 ou 7 dias após a fertilização. A implantação envolve duas etapas: (1) **aposição** do blastocisto à superfície endometrial e (2) **implantação** do blastocisto mediada por **células trofoblásticas** penetrantes.
- O blastocisto é totalmente integrado no endométrio receptivo no 10º dia após a fertilização. A **receptividade uterina** — correspondente aos dias 20 a 24 de um ciclo menstrual regular de 28 dias — é definida pelo estado ideal de

maturação endometrial para a implantação do blastocisto. A receptividade uterina consiste em um estroma edematoso endometrial e vascular, glândulas endometriais secretoras e microprocessos apicais, os **pinopodes**, no domínio apical das células epiteliais de revestimento endometrial.

- Células sincitiotrofoblásticas diferenciadas invadem parte do miométrio **(invasão intersticial)**, bem como os vasos sanguíneos uterinos locais **(invasão endovascular)**.
- A **circulação uteroplacentária** é estabelecida quando as células trofoblásticas estão em contato direto com o sangue materno (**Quadro 23-D**).

No 4º dia de gravidez, o embrião — no estágio de blastocisto — está dentro da cavidade uterina. O efeito coordenado de estrógeno e da progesterona ovarianos condicionou o endométrio para a implantação, incluindo um aumento da sua permeabilidade vascular no local da implantação.

O **blastocisto se libera da zona pelúcida** e expõe o seu revestimento epitelial trofoblástico ao epitélio da mucosa uterina. Se a liberação da zona pelúcida não ocorrer, o embrião não se implantará. Uma falha na decidualização do estroma uterino pode levar a um aborto espontâneo.

A adesão mediada pelo trofoblasto e a implantação subsequente dependem de duas condições: (1) a superfície apical da célula epitelial endometrial deve exibir formas solúveis e ligadas a membrana de **fator de crescimento epidérmico ligado à heparina** (HB-EGF), um membro da família do fator transformador de crescimento α e (2) a superfície das células de trofoectoderma deve autofosforilar o **receptor do fator de crescimento epidérmico** (EGF-R) e ter **proteoglicanos heparan-sulfato** (também chamado perlecanos) para se ligarem fortemente ao HB-EGF.

Na implantação (Fig. 23-3), os prolongamentos citoplasmáticos de células trofoblásticas interagem com pequenas protrusões esféricas, sem microvilos, da superfície apical das células epiteliais endometriais, chamados **pinopodos**, e penetram nos espaços intercelulares das células endometriais. A penetração é facilitada pela redução no número de desmossomas entre as células endometriais epiteliais, que sofrem apoptose.

Como você deve se lembrar, a lâmina própria do endométrio sofreu uma transformação decidual durante a fase secretora do ciclo menstrual. Esta **reação decidual primária** é remodelada pela ação de metaloproteinases (Fig. 23-5) e uma **reação decidual secundária** aloja o embrião que está se implantando.

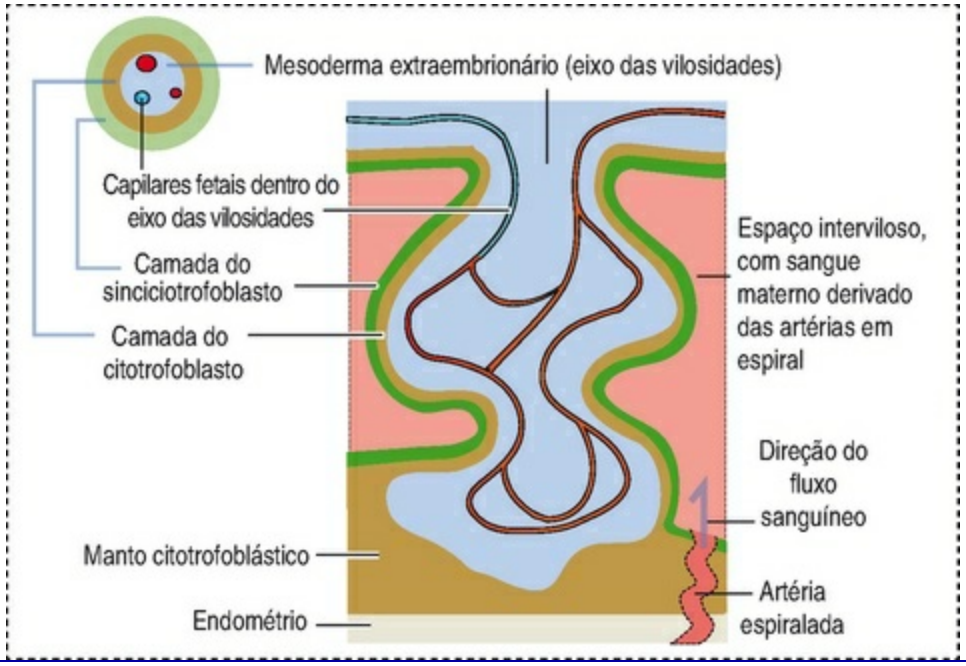


Figura 23-5 Vilosidade coriônica terciária (fnal da 3ª semana)

Diferenciação do trofoblasto

O trofoblasto se diferencia, no polo embrionário, voltado para o endométrio, em (1) uma camada interna de **células citotrofoblásticas mononucleadas** mitoticamente ativas; e (2) uma camada externa formando uma **massa citoplasmática multinucleada** caracterizada como sinciciotrofoblasto. A massa celular de sinciciotrofoblasto invade o endométrio (formado por glândulas, estroma e vasos sanguíneos) e rapidamente envolve todo o embrião.

O blastocisto possui uma cavidade contendo fluido e uma **massa celular interna** excêntrica, que dá origem ao embrião e a alguns tecidos extraembrionários. As células trofoblásticas murais próximas à massa interna celular começam a desenvolver o **saco coriônico**. O saco coriônico é composto por dois componentes: o **trofoblasto** e o **mesoderma extraembrionário** subjacente.

A invasão do endométrio e de um terço do miométrio, um processo chamado de **invasão intersticial**, é determinada pela ação de **enzimas proteolíticas** liberadas pelo **sinciciotrofoblasto**. As proteases erodem os ramos das artérias uterinas espiraladas para formar espaços ou **lacunas** de sangue materno dentro da massa de sinciciotrofoblasto. Este evento de erosão endometrial, chamado de **invasão endovascular**, inicia a **circulação uteroplacentária primitiva** e representa o primórdio do futuro **espaço interviloso**. A decidualização permite um acesso ordenado das células trofoblásticas aos nutrientes maternos, através da modulação da invasão das artérias espiraladas uterinas.

O **sinciciotrofoblasto** inicia a **secreção de gonadotrofina coriônica humana** (**hCG**) para o interior das lacunas maternas. A secreção de estrógenos e de progesterona

pelo corpo lúteo agora está sob controle da hCG.

O papel das células deciduais durante a implantação

No lado materno, as células deciduais, próximas à massa de sinciciotrofoblasto invasor, degeneram e liberam glicogênio e lipídios, fornecendo, assim, juntamente com o sangue das lacunas maternas, os nutrientes iniciais para o desenvolvimento embrionário.

A **decídua** fornece um ambiente imunológico protetor para o desenvolvimento do embrião. A reação decidual envolve: (1) a produção de substâncias imunossupressoras (principalmente prostaglandinas) pelas células deciduais, para inibir a ativação das **linfócitos *natural killer*** (**matadores naturais**) no local da implantação; e (2) a infiltração de leucócitos no estroma endometrial, que secretam a **interleucina-2** para impedir a rejeição do embrião pelo tecido materno. As células do sinciciotrofoblasto não expressam **moléculas da classe II do complexo principal de histocompatibilidade** (MHC II). Logo, o sinciciotrofoblasto não pode apresentar antígenos para os linfócitos T $CD4^+$ maternos.

Formação das vilosidades primárias, secundárias e terciárias

No final da segunda semana, as células citotrofoblásticas proliferam sob a influência do mesoderma extraembrionário e se estendem até o sinciciotrofoblasto, formando as **vilosidades primárias** (Fig. 23-4).

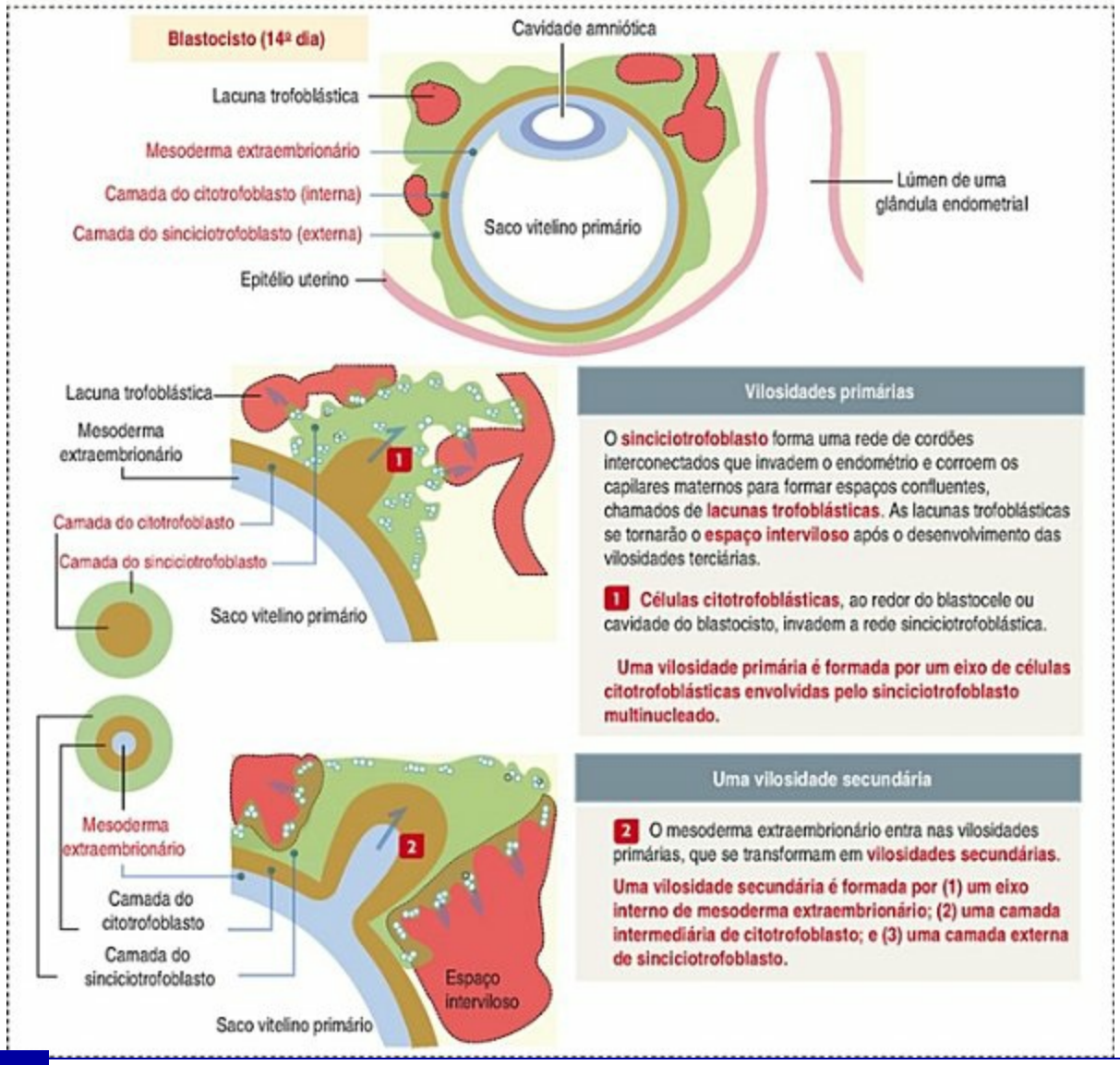


Figura 23-4 Vilosidades coriônicas primária e secundária

As vilosidades primárias representam a primeira etapa no desenvolvimento das vilosidades coriônicas da placenta. Em um corte transversal, uma vilosidade primária é formada por um eixo de células citotrofoblásticas envolvidas pelo sinciciotrofoblasto.

No início da terceira semana, o **mesoderma extraembrionário** se estende até as vilosidades primárias, formados por citotrofoblasto e sinciciotrofoblasto, formando as **vilosidades secundárias** (Fig. 23-4). As vilosidades secundárias revestem toda a superfície do saco coriônico. Em corte transversal, uma vilosidade secundária é formada por um eixo de mesoderma extraembrionário envolvido por uma camada intermediária de citotrofoblasto e uma camada externa de sinciciotrofoblasto.

Logo em seguida, as células do mesoderma extraembrionário se diferenciam em capilares e células sanguíneas, formando as **vilosidades terciárias** (Fig. 23-5). A diferença entre uma vilosidade secundária e uma terciária é a presença de capilares na última citada. Os capilares nas vilosidades terciárias se interconectam para formar **redes vasculares primitivas** (**arteriocapilares**) que conduzem ao coração embrionário.

Em corte transversal, uma vilosidade terciária é formada por um eixo de mesoderma extraembrionário com capilares, envolto por uma camada intermediária de citotrofoblasto e uma camada externa de sinciciotrofoblasto.

Os eventos a seguir ocorrem enquanto as vilosidades terciárias continuam a se desenvolver:

1. As células do citotrofoblasto se estendem além do sinciciotrofoblasto para formar o **manto citotrofoblástico**, que ancora o saco coriônico(futura área de placenta) ao endométrio.
2. Algumas **vilosidades-tronco** (**de ancoragem**) se fixam no manto citotrofoblástico.
3. **Ramos vilositários terminais** (**vilosidades terminais, livres**) crescem a partir das vilosidades-tronco e estão em contato direto com o sangue materno no espaço interviloso.

As vilosidades coriônicas cobrem todo o saco coriônico até o início da oitava semana. A partir de então, as vilosidades associados à decídua capsular degeneram, formando o **cório liso**.

Características histológicas da placenta

A placenta madura tem 3 cm de espessura, diâmetro de 20 cm e pesa cerca de 500 g. O **lado fetal** da placenta é liso e brilhante, e associado com o âmnio. O **lado materno** da placenta é parcialmente dividido em 10 ou mais **lobos** por **septos da decídua**, derivados da decídua basal e que se estendem até a placa coriônica. Os septos deciduais não se fundem com a placa coriônica.

Cada lobo contém 10 ou mais vilosidades-tronco e suas ramificações. O **cordão umbilical** tem de 50 a 60 cm de comprimento e 12 mm de espessura, tem uma conformação tortuosa, encontra-se preso à placa coriônica e contém **duas artérias umbilicais** (que transportam sangue desoxigenado) e **uma veia umbilical** (que transporta sangue rico em oxigênio). Os vasos umbilicais (Fig. 23-6) estão imersos em tecido conjuntivo embrionário, denominado **geleia de Wharton** (Cap. 4, Tecido Conjuntivo). O cordão umbilical é revestido pelo âmnio.

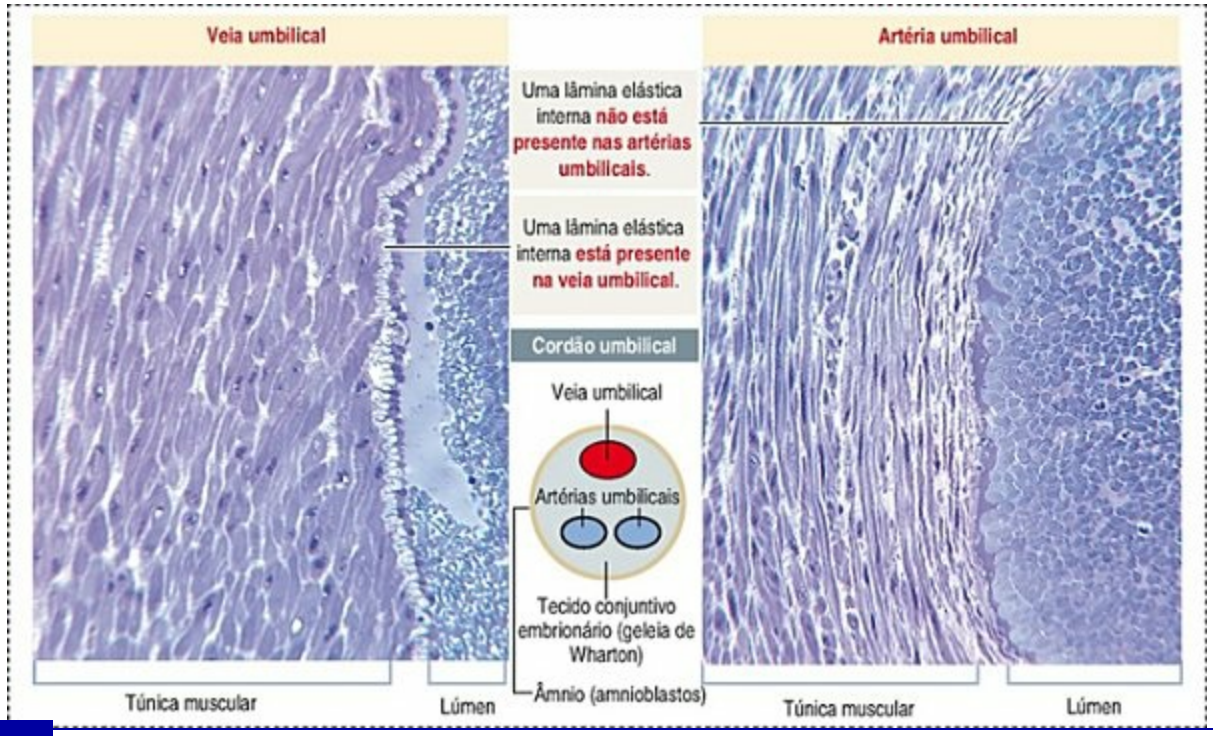


Figura 23-6 Diferenças entre a veia umbilical e a artéria umbilical

Componentes materno e fetal

A placenta é constituída por dois componentes: um materno e um fetal (Fig. 23-7). O **componente materno** é representado pela **decídua**. A decídua (do latim *deciduus*, deixar cair; um tecido eliminado no nascimento) é o endométrio do útero gravídico.

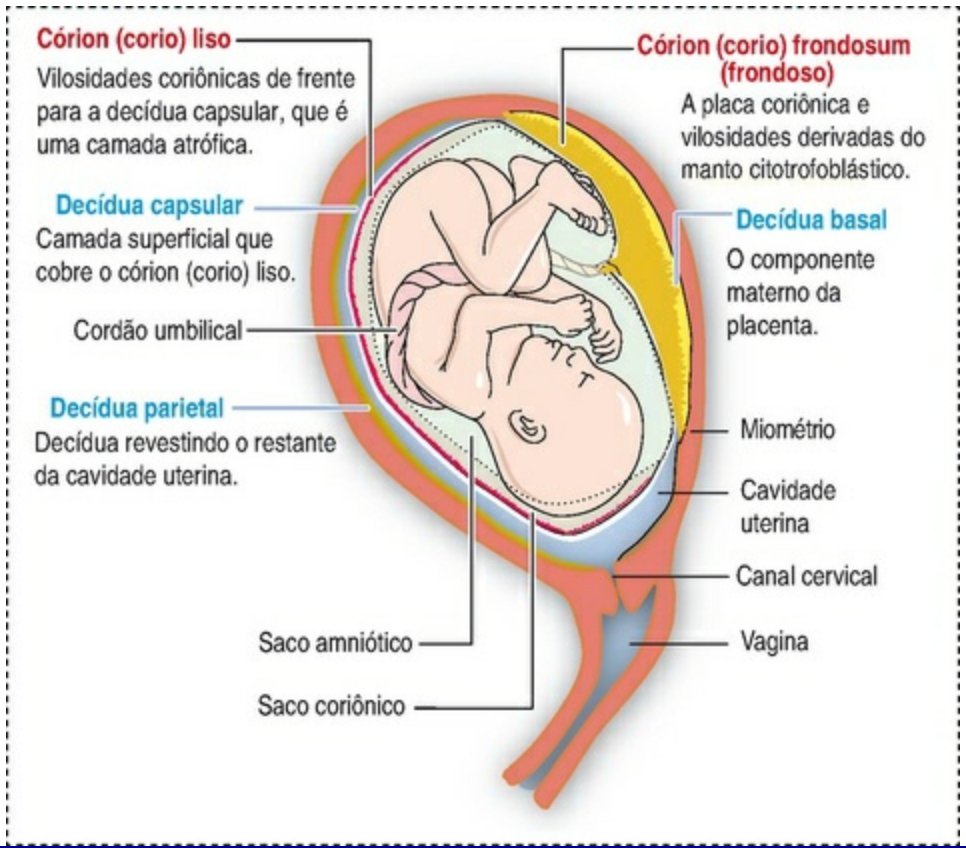


Figura 23-7 Membranas fetais e mucosa uterina

Existem **três regiões da decídua** nomeadas de acordo com a sua relação com o embrião implantado:

1. A **decídua basal** é o componente materno da placenta. As vilosidades coriônicas voltadas para a decídua basal são altamente desenvolvidas e formam o **córion** (**cório**) **frondoso** ou córion (cório) viloso.
2. A **decídua capsular** é a camada superficial que recobre o embrião em desenvolvimento e o seu saco coriônico.
3. A **decídua parietal** é o restante da decídua que corresponde à camada uterina não ocupada pelo feto.

O **componente fetal** é representado pelo **córion frondoso**. O córion frondoso consiste na **placa coriônica** e **vilosidades** derivadas. Os vilos coriônicos voltados para a decídua capsular atrofiam, levando à formação do **córion** (cório) **liso**.

O **espaço interviloso**, entre os dois componentes, materno e fetal, contém sangue materno circulante (Figs. 23-8 e 23-9). O sangue arterial, derivado das terminações abertas das artérias espiraladas, flui para o espaço interviloso e daí para as veias uterinas. **Um tampão formado por células citotrofoblásticas** e **contrações da parede muscular lisa** da artéria **controlam o fluxo sanguíneo**.

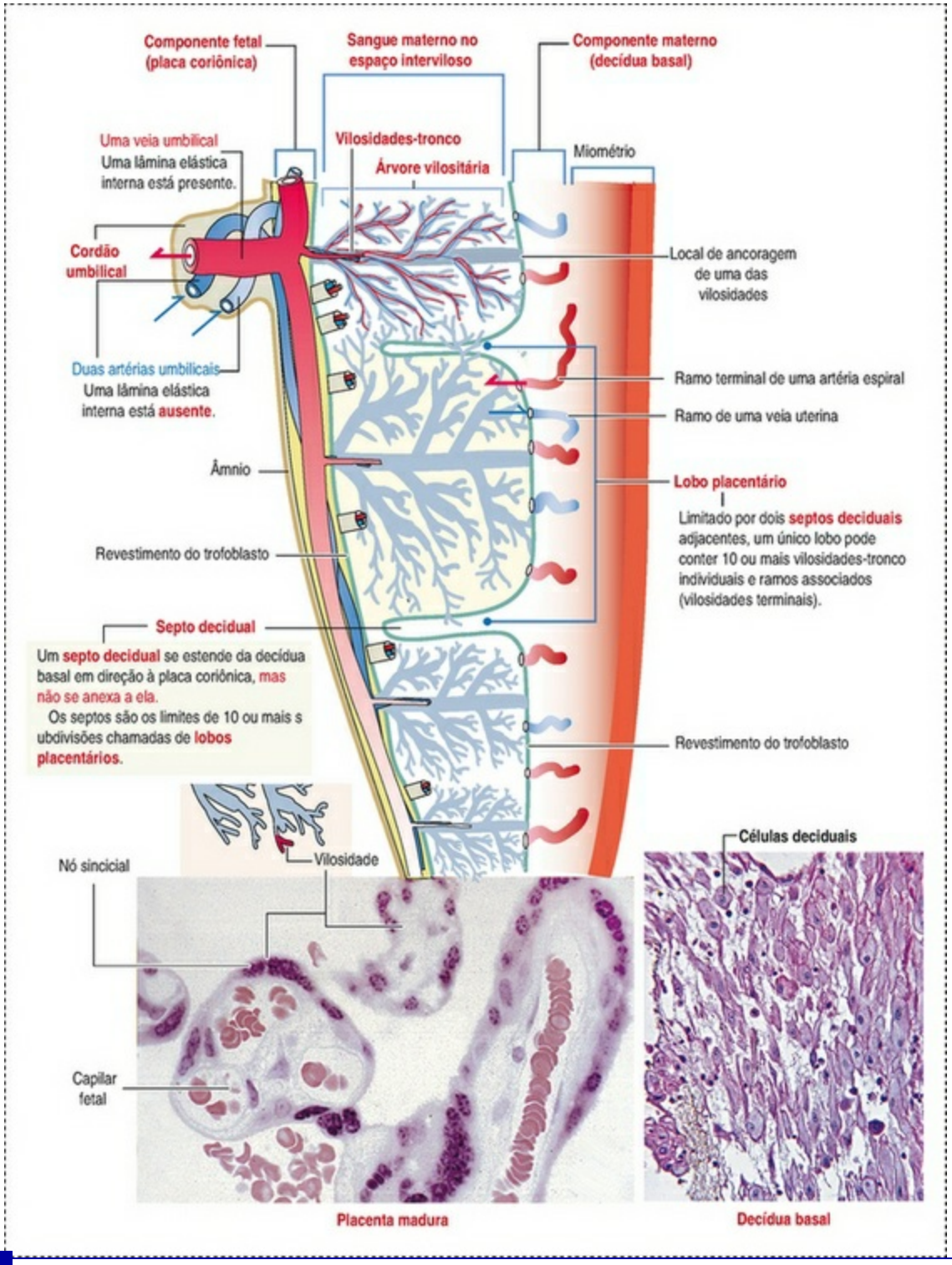


Figura 23-8 Anatomia e histologia da placenta

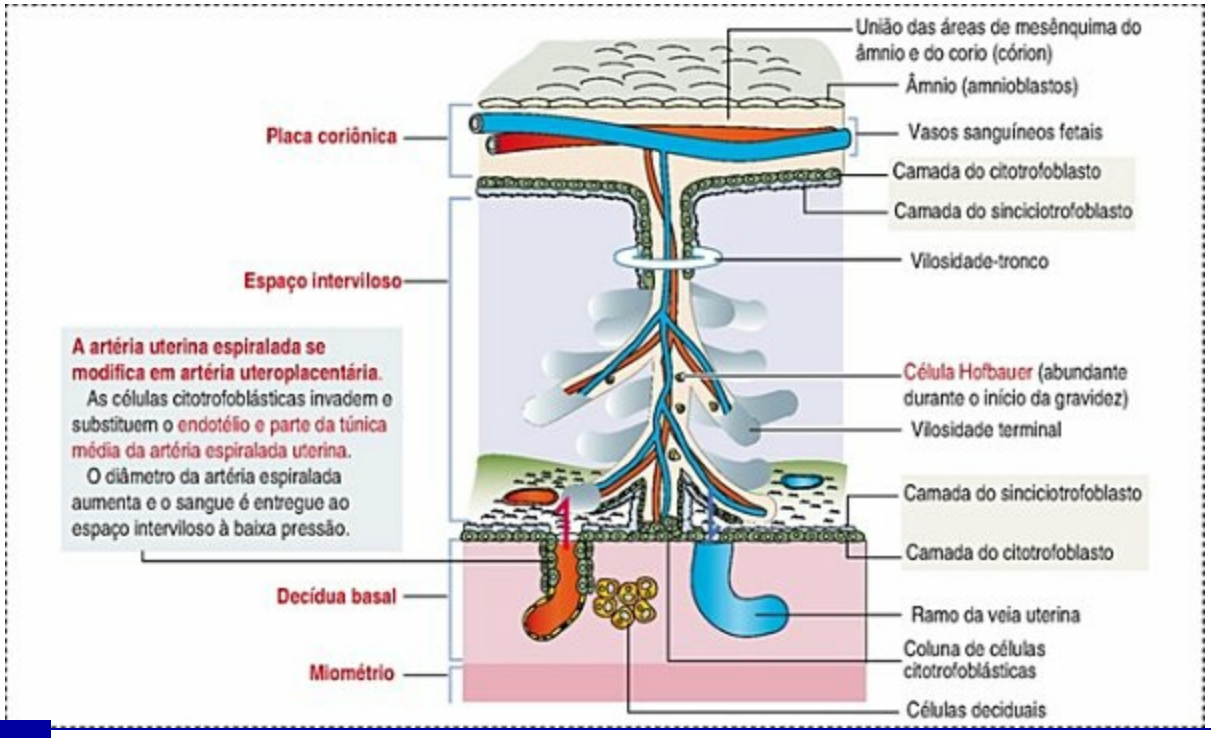


Figura 23-9 Estrutura vilosa

Circulação sanguínea da placenta

A circulação sanguínea da placenta tem duas características principais: (1) a **circulação sanguínea fetal** é **fechada** (dentro de vasos sanguíneos). (2) A **circulação sanguínea materna** é **aberta** (não ligada por vasos sanguíneos). O sangue materno entra no espaço interviloso sob pressão reduzida, regulada pelos tampões de células citotrofoblásticas, e sai através das veias uterinas após as trocas com o sangue fetal nas extremidades das vilosidades coriônicas terminais (Quadro 23-D).

Quadro 23-D Células trofoblásticas

- O blastocisto tem duas populações celulares distintas: (1) as **células trofoblásticas**, derivadas do trofoectoderma, localizadas ao redor do blastocisto, e (2) a **massa celular interna**, que dá origem ao embrião.
- As células trofoblásticas (a designação coletiva de células citotrofoblástica e células sinciciotrofoblásticas) são sempre a camada mais externa de células fetais que cobre os vasos capilares e mesênquima fetal da vilosidade coriônica.
- A parede dos vasos sanguíneos maternos é infiltrada e separada por células trofoblásticas. O sangue materno é liberado no espaço interviloso, e a camada externa da vilosidade coriônica (células sinciciotrofoblásticas) está imersa no sangue materno como uma esponja em um recipiente de sangue.
- As **artérias uterinas espiraladas** sofrerão alterações e passam a ser denominadas **artérias uteroplacentárias**. As células trofoblásticas infiltram o endotélio e a camada média das artérias uteroplacentárias, que levam sangue, a baixa pressão, ao espaço interviloso. As artérias retas basais não são envolvidas nestas alterações.
- Quando a infiltração das células trofoblásticas das artérias espiraladas é incompleta, o desenvolvimento das artérias uteroplacentárias é deficiente e o fluxo sanguíneo é reduzido. No quadro clínico conhecido como **pré-eclâmpsia**, há

o desenvolvimento incompleto das vilosidades coriônicas terminais (ramos terminais da árvore vilositária) e um crescimento intrauterino (fetal) restrito.

A **veia umbilical** possui uma **lâmina elástica subendotelial**; as **duas artérias umbilicais** não possuem lâmina elástica (Fig. 23-6). **A veia umbilical carrega 80% do sangue fetal oxigenado.** Embora a pressão parcial de oxigênio no sangue fetal seja baixa (20 a 25 mmHg), o alto débito cardíaco no fluxo de sangue para os órgãos, a alta concentração de hemoglobina fetal nas hemácias fetais e a alta saturação de oxigênio fornecem uma oxigenação adequada ao feto. **As artérias umbilicais retornam com o sangue fetal desoxigenado para a placenta.**

Estrutura da vilosidade coriônica

A vilosidade coriônica é a estrutura básica envolvida nas trocas materno-fetal. Ela se origina da placa coriônica, sendo formado por uma vilosidade-tronco que dá origem a vilosidades-ramo. Quando se examina uma lâmina histológica de placenta, se observa cortes transversais de vilosidades correspondentes às ramificações vilosas. Mas também pode-se visualizar um corte longitudinal de uma vilosidade-tronco.

Cada vilosidade possui um eixo de **tecido conjuntivo mesenquimal** e **vasos sanguíneos fetais** (**arteríolas** e **capilares**).

O eixo mesenquimal contém dois tipos celulares principais:

1. **Células mesenquimais**, que se diferenciam em **fibroblastos**, envolvidas na síntese de vários tipos de colágenos (tipos I, III, V e VI) e componentes da matriz extracelular (Fig. 23-10).
2. **Células de Hofbauer**, células fagocitárias predominantes no **início da gravidez**.

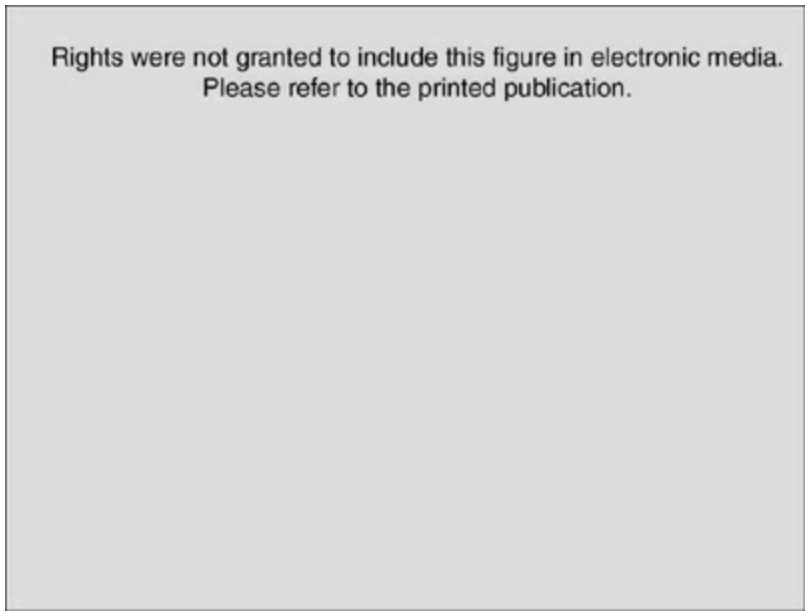


Figura 23-10 Detalhes da estrutura e ultraestrutura de uma vilosidade coriônica terminal

O eixo mesenquimal é coberto por dois tipos de células:

1. As **células sinciciotrofoblásticas**, em contato com o sangue materno, voltadas para o espaço interviloso.
2. As **células citotrofoblásticas**, subjacentes ao sinciciotrofoblasto e sustentadas por uma lâmina basal.

Várias características estruturais importantes definem o citotrofoblasto e o sinciciotrofoblasto:

1. As **células citotrofoblásticas se dividem por mitose** e se diferenciam em células sinciciotrofoblásticas. Em contraste, **o sinciciotrofoblasto é pós-mitótico**.
2. As células do citotrofoblasto são unidas umas às outras e às células do sinciciotrofoblasto por **desmossomas**.
3. A superfície apical do sinciciotrofoblasto contém numerosos **microvilos**.
4. **Depósitos de fibrina** são frequentemente observados na superfície das vilosidades em áreas sem células sinciciotrofoblásticas e que precedem a reepitelização.

Os vasos fetais são separados do sangue materno no espaço interviloso pela barreira placentária (Fig. 23-11), formada por: (1) **células endoteliais e a lâmina basal dos capilares sanguíneos fetais**, e (2) pelo **citotrofoblasto** e pelo **sinciciotrofoblasto**, e pela **lâmina basal** de sustentação.

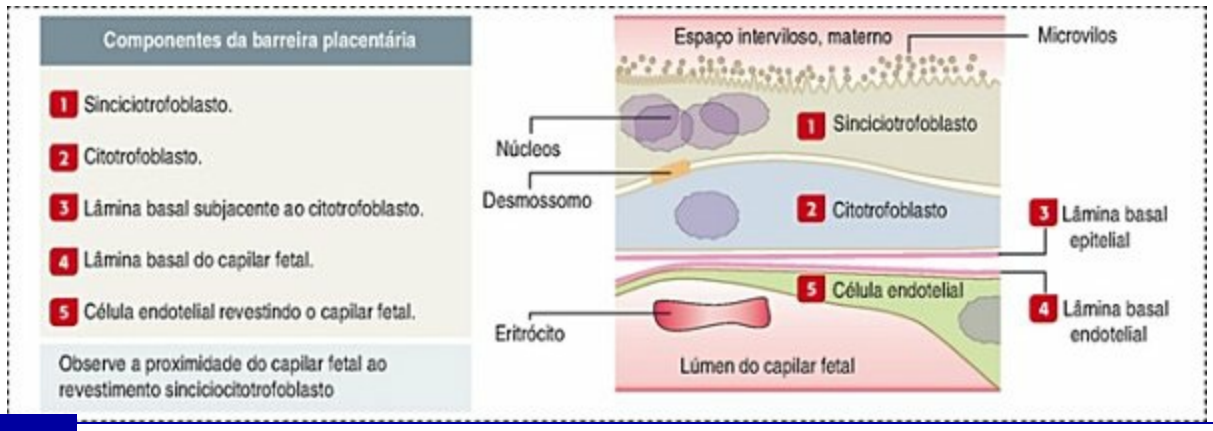


Figura 23-11 Componentes da barreira placentária

Após o quarto mês de gestação, os vasos sanguíneos fetais se tomam dilatados e entram em contato direto com a lâmina basal subepitelial. As células citotrofoblásticas diminuem em número e o sinciciotrofoblasto predomina. O tecido conjuntivo fetal da vilosidade deixa de ser abundante na placenta madura.

Significado clínico: distúrbios da gravidez ectópica placentária

A **implantação do blastocisto fora da cavidade uterina** é chamada de gestação, ou gravidez, ectópica. Cerca de 95% das gestações ectópicas ocorrem na tuba uterina (**gravidez tubária**), principalmente na região da ampola. Um fator de predisposição é a **salpingite**, um processo inflamatório da tuba uterina.

Uma importante complicação é o sangramento extenso e a ruptura da parede da tuba uterina causados pela erosão trofoblástica dos vasos sanguíneos e das camadas teciduais. **Dor abdominal**, **amenorreia** e **sangramento vaginal** em mulheres sexualmente ativas em idade reprodutiva são sintomas de uma provável gravidez tubária. Um diagnóstico rápido e preciso da gravidez ectópica é essencial para reduzir o risco de complicações ou morte.

Placenta prévia (patologia da segunda metade da gravidez)

A **extensão anormal da placenta para o óstio interno do canal cervical** é chamada de placenta prévia. Uma possível causa é a vascularização anormal.

Há três tipos de placenta prévia (Fig. 23-12): (1) **implantação baixa da placenta**, quando a **margem da placenta se situa próximo ao óstio interno da cérvice** (**ou colo do útero**) (**placenta prévia marginal**); (2) **placenta prévia parcial**, quando a **borda da placenta invade parcialmente o óstio interno da cérvice**; e (3) **placenta prévia total**, quando a placenta **invade totalmente o óstio interno da cérvice**.

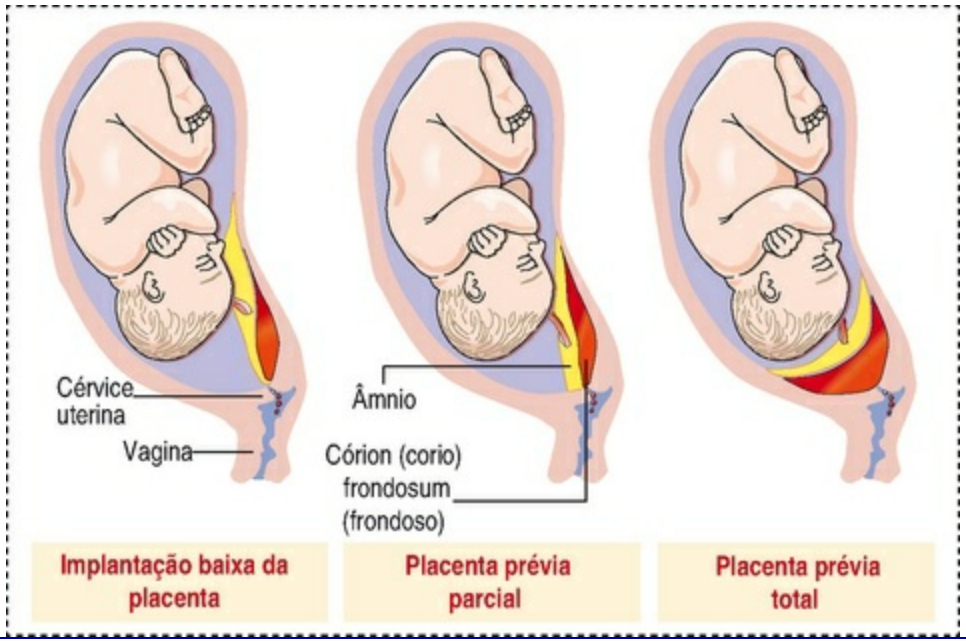


Figura 23-12 Implantação anormal da placenta (anormalidade placentária)

Comumente, observa-se **sangramento espontâneo sem dor**, causado pela

separação parcial da placenta da porção inferior do útero e cérvice devido a leves contrações uterinas.

Descolamento de placenta (latim *abruptio placentae*, patologia da segunda metade da gravidez)

A **separação prematura da placenta normalmente implantada** é chamada de **descolamento de placenta**. Uma hemorragia na decídua basal leva à separação prematuro da placenta e sangramento. A separação da placenta do útero impede a oxigenação do feto.

As possíveis causas incluem **trauma**, **hipertensão materna** (pré-eclâmpsia ou eclâmpsia), **anormalidades da coagulação sanguínea** e **uso de cocaína** pela mãe.

Sangramento espontâneo doloroso e **contrações uterinas** são sintomas típicos.

Atonia uterina

O desprendimento normal da placenta do útero é determinada por uma separação na região da decídua basal. Após a separação, a placenta é ejetada por fortes contrações uterinas, que também contraem as artérias espiraladas do leito vascular placentário para impedir um sangramento excessivo.

Na atonia uterina, as contrações da musculatura uterina não são fortes o suficiente e ocorre sangramento excessivo pós-parto. Fatores de predisposição da atonia uterina incluem **trabalho de parto anormal** (parto distócico), **útero aumentado de volume**, **edemaciado** (hidrâmnio) ou **leiomiomas uterinos** (tumores benignos do miométrio). A infusão intravenosa de **ocitocina** estimula as contrações uterinas e diminui a possibilidade de atonia uterina.

Placenta acreta

A placenta, total ou parcialmente, pode ficar retida na cavidade uterina quando o processo de clivagem ou ejeção é incompleto. Após a expulsão, toda placenta deve ser inspecionada para se **detectar a falta de algum lobo** que pode ter permanecido dentro do útero. Quando algum tecido placentário permanece dentro do útero, as contrações uterinas são deficientes e observa-se sangramento excessivo. A curetagem, com aparelho de sucção, remove o tecido remanescente.

A separação da placenta do útero é defeituosa **quando as vilosidades placentárias penetram profundamente na parede endometrial**, formando a **placenta acreta**. A placenta não se desprende quando a fixação anormal envolve toda a placenta.

A penetração da placenta na musculatura uterina é denominada **placenta increta**. A invasão extensa da placenta por toda a espessura da musculatura uterina é conhecida como **placenta percreta.**

Significado clínico: doença trofoblástica gestacional

O termo **mola hidatiforme** designa a substituição parcial ou completa do tecido trofoblástico por vilosidades dilatadas ou hidrópicas (edemaciadas).

As molas hidatiformes completas são de **origem paterna** e resultam da fertilização de ovócito vazio por um espermatozoide haploide que se reduplica dentro do ovo (Fig. 23-13). O cariótipo frequente de uma mola completa é 46,XX e não se observa o feto.

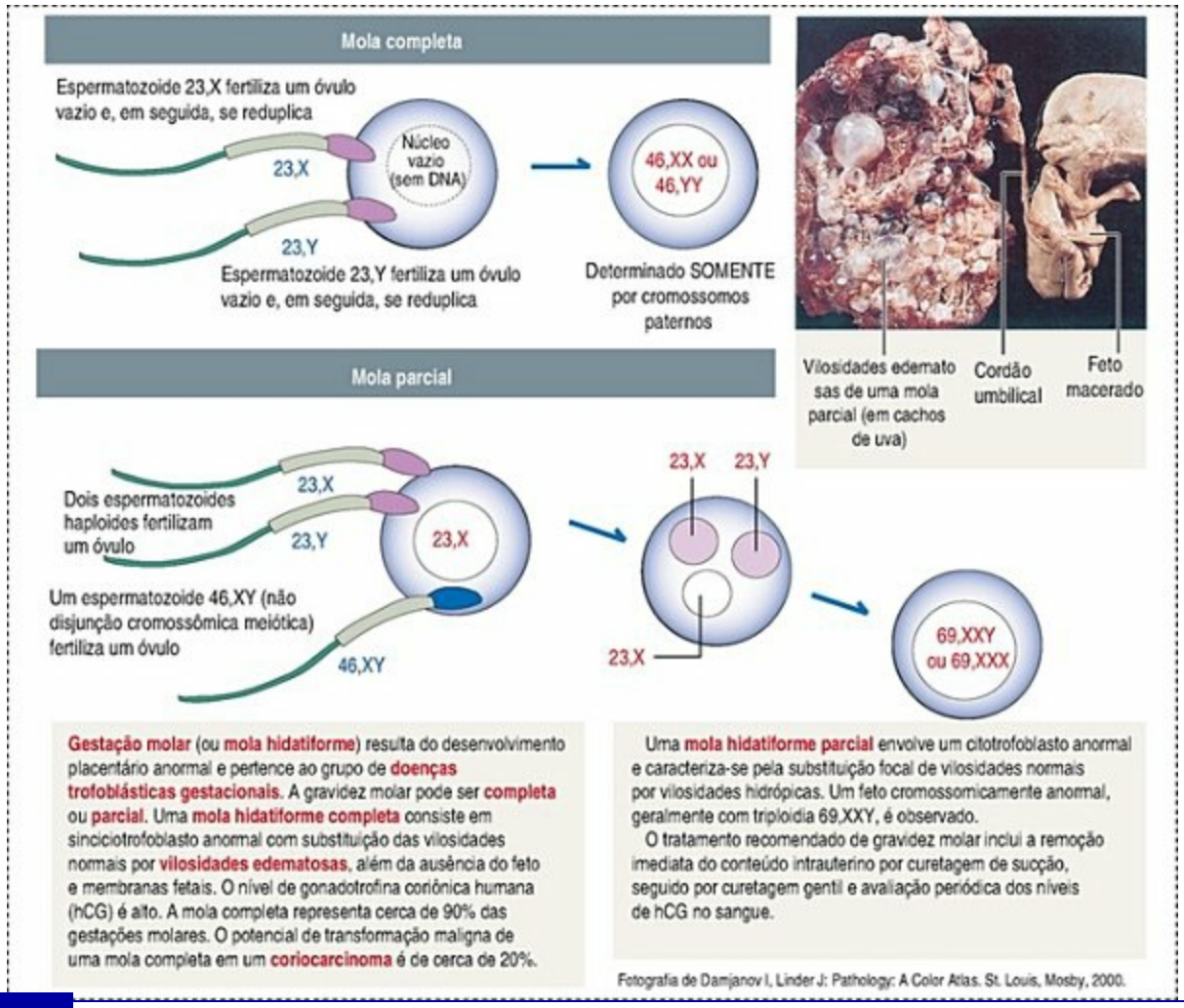


Figura 23-13 Gestação molar

O feto de uma mola parcial é geralmente 69,XXY (triploide): um conjunto haploide de cromossomas maternos (23,X) e dois conjuntos haploides de cromossomas paternos (46,XY; originados de uma não-disjunção meiótica ou dois espermatozoides haploides fertilizantes). Níveis extremamente altos de hCG são característicos em gestação com mola hidatiforme. Níveis altos de hCG após a remoção conteúdo intrauterino sugere a

necessidade de um tratamento adicional.

O **coriocarcinoma** é observado em cerca de 20% das pacientes com gestações de mola.

Significado clínico: funções da placenta

A principal função da placenta é a regulação das trocas de moléculas, íons e gases entre o feto e a mãe. Esta função é desempenhada por áreas especializadas do sinciciotrofoblasto adjacentes aos capilares fetais. A transferência de moléculas através da barreira placentária pode seguir as vias de transporte celular: intercelular e transcelular. A Figura 23-14 ilustra os principais aspectos funcionais da placenta com relevância clínica e fisiológica.

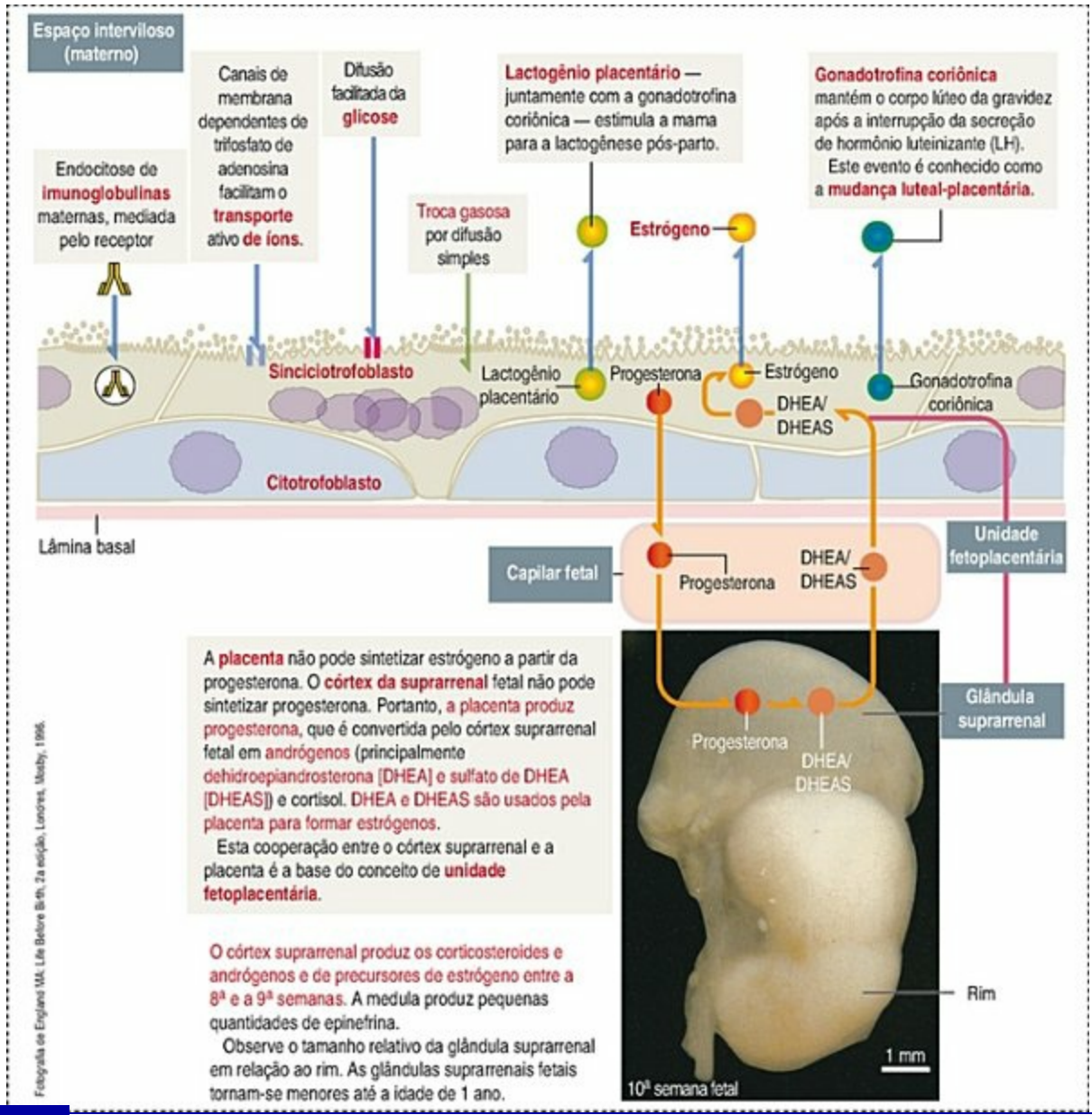


Figura 23-14 Funções da placenta

Trocas gasosas

Oxigênio, dióxido de carbono e monóxido de carbono passam pela placenta através de **difusão simples**. A anestesia com óxido nitroso (usada em tratamentos dentários) deve ser evitada durante a gravidez.

Transferência de imunoglobulinas maternas

Anticorpos maternos, principalmente a **imunoglobulina G** (**IgG**), são absorvidos pelo sinciciotrofoblasto e então transportados para os capilares fetais, conferindo assim uma **imunidade passiva**. As **moléculas de imunoglobulina M** (**IgM**), que são maiores, não atravessam a barreira placentária.

Isoimunização Rh (antígeno D)

Anticorpos maternos contra o antígeno D (presente no sistema Rh das hemácias fetais) causam a doença hemolítica do recém-nascido (ou **eritroblastose fetal**). O feto é Rh-positivo (antígeno D Rh recebido do pai), mas a mãe não possui o antígeno D (ela é Rh-negativa). A **isoimunização** refere-se à exposição materna e à sensibilização às hemácias Rh^+ do feto, principalmente na época do parto. Em uma gravidez posterior, anticorpos contra o antígeno D (IgG) atravessam a placenta e causam hemólise das hemácias fetais (Cap. 6, Sangue e Hematopoese).

Produção de hormônios esteroides: a unidade feto-placentária

A placenta pode sintetizar progesterona, mas não possui atividade da 17-hidroxilase para sintetizar estrógenos a partir da progesterona. O córtex da suprarrenal fetal não pode sintetizar progesterona.

Uma cooperação entre o feto e a mãe — conhecida como **unidade feto-placentária** — permite o transporte da **progesterona placentária** para o córtex da suprarrenal e a sua conversão em desidroepiandrosterona (DHEA), que pode ser sulfatada para formar o sulfato de DHEA (DHEAS) (Fig. 23-14).

Quando a DHEA e o DHEAS são transportados para o sinciciotrofoblasto, ocorre a conversão para estrona (E_1) e estradiol (E_2). A DHEA pode ser hidroxilada no fígado e servir como substrato para a síntese de estriol (E_3) pelo sinciciotrofoblasto.

Produção de proteínas de hormônio: desvio luteal-placentário

A **gonadotrofina coriônica**, ao invés do **hormônio luteinizante materno**, mantém o

corpo lúteo durante a gravidez. Esta transição é chamada de **desvio lúteo-placentário**. O **lactogênio placentário** (também chamado de somatomamotrofina coriônica) estimula o crescimento fetal e prepara as glândulas mamárias para a lactação. O lactogênio placentário tem um **efeito diabetogênico**: aumenta a resistência dos tecidos periféricos e fígado para os efeitos da **insulina**. A gravidez é caracterizada por **hiperglicemia**, **hiperinsulinemia** e **resistência à insulina materna**.

Transporte ativo de íons e glicose

O **transporte de íons** é mediado por um mecanismo dependente do trifosfato de adenosina (ATP). A **glicose** entra na placenta por difusão facilitada usando um transportador de glicose. Os níveis de glicose fetal dependem dos níveis maternos. O feto não depende da insulina materna.

Síndrome alcoólica fetal

A ingestão excessiva de álcool durante a gravidez é a causa fetal de **retardo mental** e de **anomalias craniofaciais**. O álcool pode atravessar a barreira placentária e a barreira hematoencefálica fetal, causando toxicidade direta. A toxicidade indireta é mediada pelo **acetaldeído**, um metabólito do álcool.

Agentes infecciosos

A rubéola, o citomegalovírus, o herpes simples, a toxoplasmose, a sífilis e o vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-l) são agentes infecciosos potenciais. Uma infecção viral por **rubéola** no primeiro trimestre pode causar aborto espontâneo ou a **síndrome da rubéola congênita** (doença cardíaca congênita fetal, retardamento mental, surdez e catarata).

LACTAÇÃO

As glândulas mamárias

A mama, ou o conjunto de glândulas mamárias, se desenvolve como uma proliferação da epiderme. O **mamilo** é rodeado pela **aréola**, uma pele modificada com glândulas sebáceas em abundância. Cerca de 15 a 20 **ductos lactíferos** se abrem na ponta do mamilo, através de **seios lactíferos** individuais.

Na mama em lactação, cada ducto lactífero de uma glândula mamária drena um lobo. O mamilo contém tecido conjuntivo e células musculares lisas, formando um

esfíncter circular.

Como a maioria das glândulas ramificadas (compostas), cada glândula mamária contém um **sistema de ductos**, **lobos** e **lóbulos** (Fig. 23-15). O lobo contém um **ducto lactífero** ramificado que se estende para o **tecido fibradiposo** da mama. Cada ducto lactífero é revestido pelo epitélio **simples cilíndrico** ou **cúbico** e por uma camada externa descontínua de **células mioepiteliais**. Cada ducto é envolvido por tecido conjuntivo frouxo e uma rede de capilares.

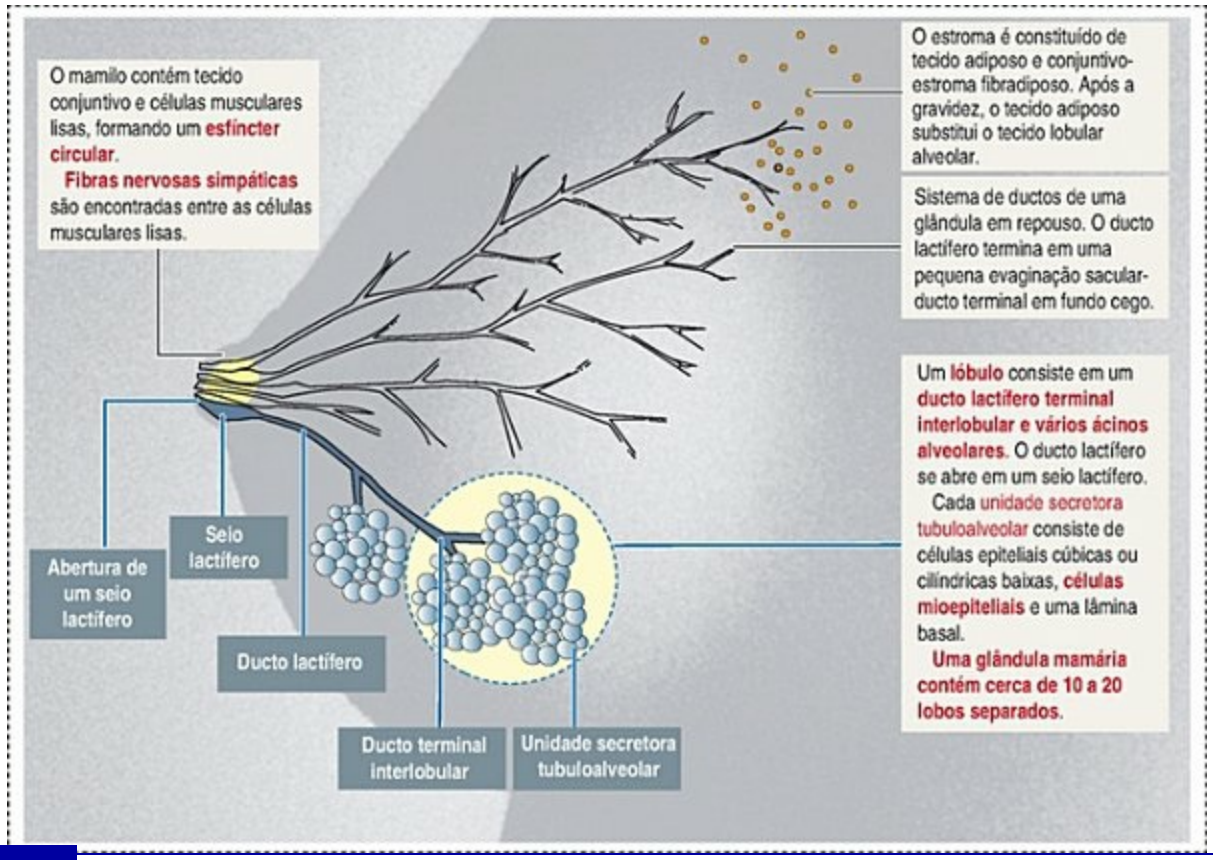


Figura 23-15 Estrutura da mama feminina madura

No estágio **não gravídico, não lactante** ou mama em **repouso**, a mama possui várias glândulas mamárias com ductos lactíferos, ramificando-se em um grupo de evaginações saculares, ductos terminais, em fundo cego (Fig. 23-15).

Durante a **gravidez**, os ductos terminais se ramificam e terminam em um grupo de evaginações saculares (alvéolos), formando um **lóbulo**. Cada lóbulo é formado por **unidades secretoras túbulo-alveolares**. Um **lobo** é formado por um grupo de lóbulos drenados por um **ducto lactífero**. **Os lóbulos e os lobos não são bem observados em glândulas mamárias não gravídicas.**

Desenvolvimento das glândulas mamárias

O **lactogênio placentário** e os **estrógenos** estimulam o desenvolvimento da glândula mamária. O desenvolvimento envolve interações epitélio-mesenquimais e consiste em

duas fases (Fig. 23-16): (1) a formação do **mamilo** e (2) o desenvolvimento da glândula mamária.

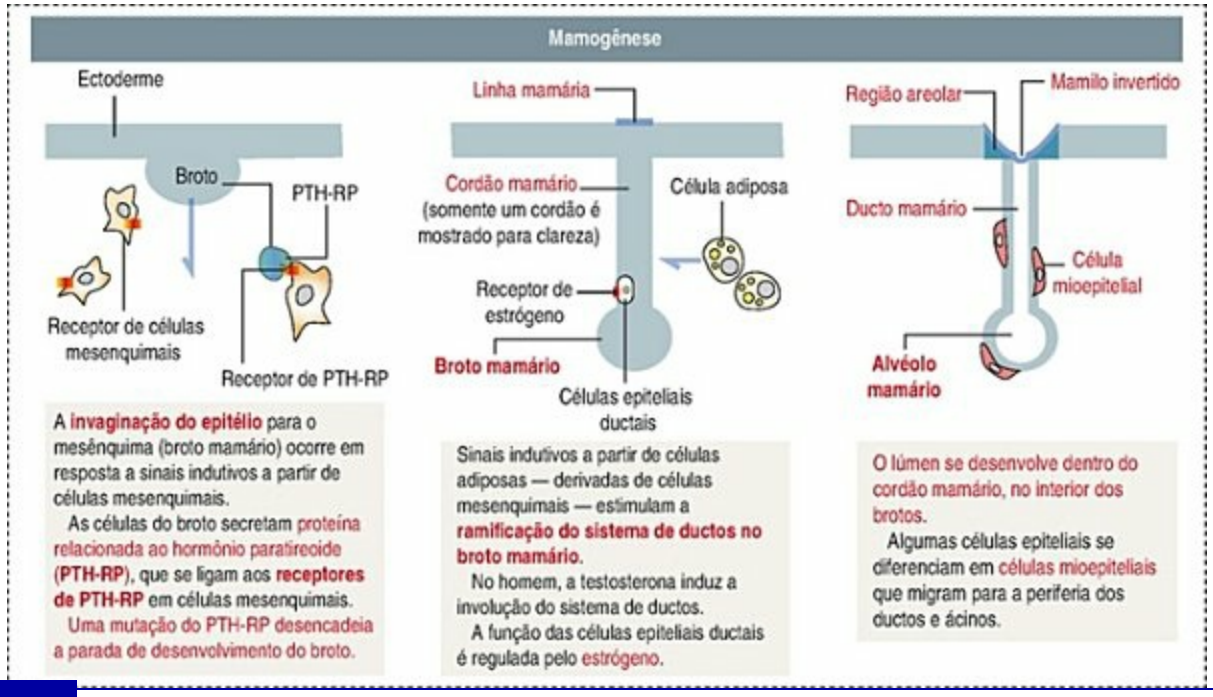


Figura 23-16 Desenvolvimento da mama

O mamilo começa a ser formado por volta da sexta semana, como um acúmulo de células epiteliais ectodérmicas ao longo da **linha mamária** (que se estende da axila até a virilha), formando uma depressão, o **mamilo invertido**. Após o nascimento, a região do mamilo faz saliência (mamilo plano) e a aréola se torna elevada conforme as **glândulas areolares** se desenvolvem ao redor do mamilo.

Durante o desenvolvimento da glândula mamária, um brotamento epitelial ectodérmico, o **brotamento mamário**, penetra no mesoderma subjacente. Os brotamentos epiteliais proliferam durante o primeiro trimestre para originar de 15 a 25 **cordões mamários** epiteliais sólidos. Durante o segundo trimestre, os cordões mamários se tornam ocos e os ductos terminais (áreas dos futuros alvéolos) desenvolvem-se ao final do terceiro trimestre (Fig. 23-16). Os **ductos mamários** principais se tornam os **ductos lactíferos**.

O mesoderma se diferencia em um estroma de tecido conjuntivo e tecido adiposo, assim como no músculo liso do mamilo. **As células epiteliais de revestimento do lúmen dos ductos terminais** (áreas dos futuros alvéolos) **são as precursoras das células mioepiteliais**, as quais migram para a região basal do epitélio de revestimento. A conversão de células epiteliais em células mioepiteliais também ocorre na glândula mamária madura.

O epitélio dos ductos lactíferos terminais das glândulas mamárias de recém-nascidos de ambos os sexos pode responder aos hormônios maternos produzidos em excesso e produzir uma secreção rica em α-lactalbumina, gordura e leucócitos. Esta secreção é

chamada de “leite de bruxa”. Na maioria dos casos, o sistema de ductos mamários fetais permanece sem mudanças na infância até o início da puberdade.

No **feto masculino**, o sistema de ductos em desenvolvimento sofre **involução na presença de testosterona**. O papel do mesoderma e dos receptores de testosterona é bem demonstrado na **síndrome da insensibilidade aos andrógenos** (**síndrome de feminização testicular**; veja a seguir).

Na **puberdade** (Fig. 23-17), os **estrógenos** circulantes (na presença de prolactina) estimulam o desenvolvimento terminal, a partir dos **ductos lactíferos** e o crescimento do **tecido adiposo** circunjacente.

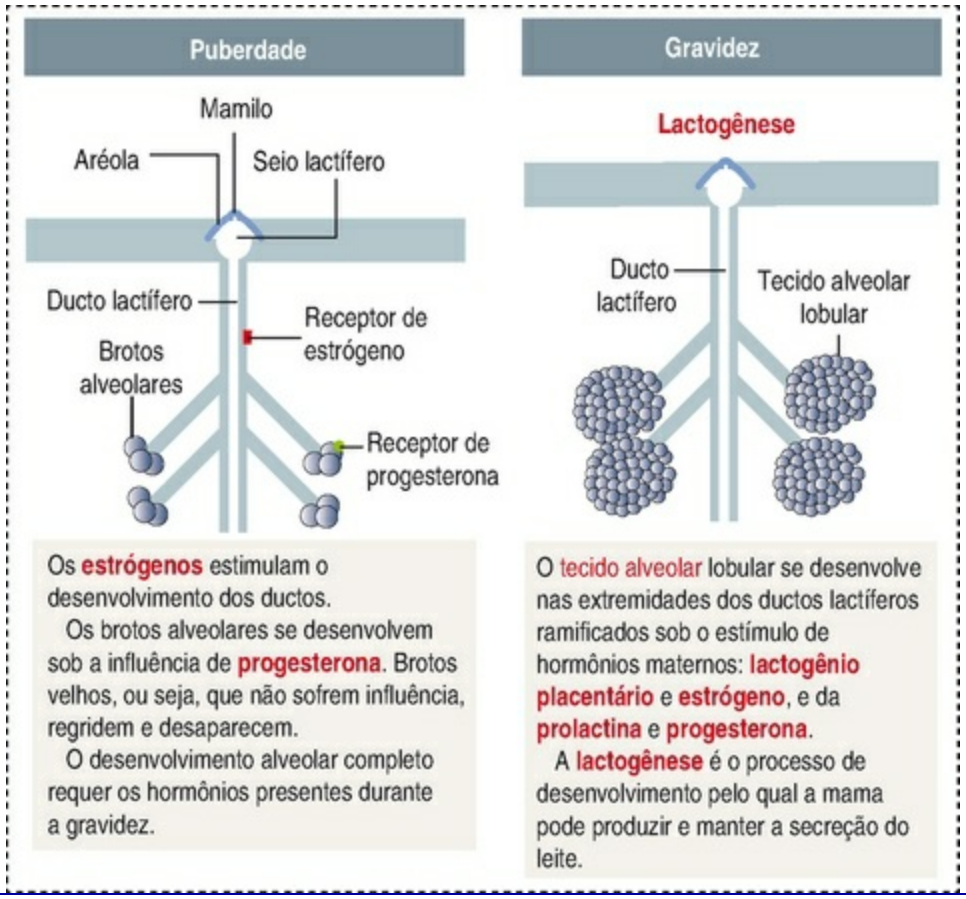


Figura 23-17 Glândula mamária na puberdade e durante a gravidez

As células epiteliais que revestem os ductos lactíferos contêm **receptores** nucleares e citossólicos para **estrógenos**. A **progesterona** estimula a formação de novos brotamentos terminais (área dos futuros alvéolos), substituindo aqueles que eventualmente desaparecem ao final de cada ciclo ovariano. Estas mudanças cíclicas são observadas em cada ciclo menstrual.

Durante a **gravidez** (Fig. 23-17), a prolactina e o lactogênio placentário, na presença de estrógenos, progesterona e fatores de crescimento, estimulam o **desenvolvimento de ductos lactíferos** e de **alvéolos secretores** que surgem nas extremidades terminais das ramificações.

Durante a **lactação**, o sistema de ductos lactíferos e o tecido alveolar lobular estão

totalmente desenvolvidos e são funcionais (Fig. 23-18). A **prolactina** estimula a secreção das **células alveolares**.

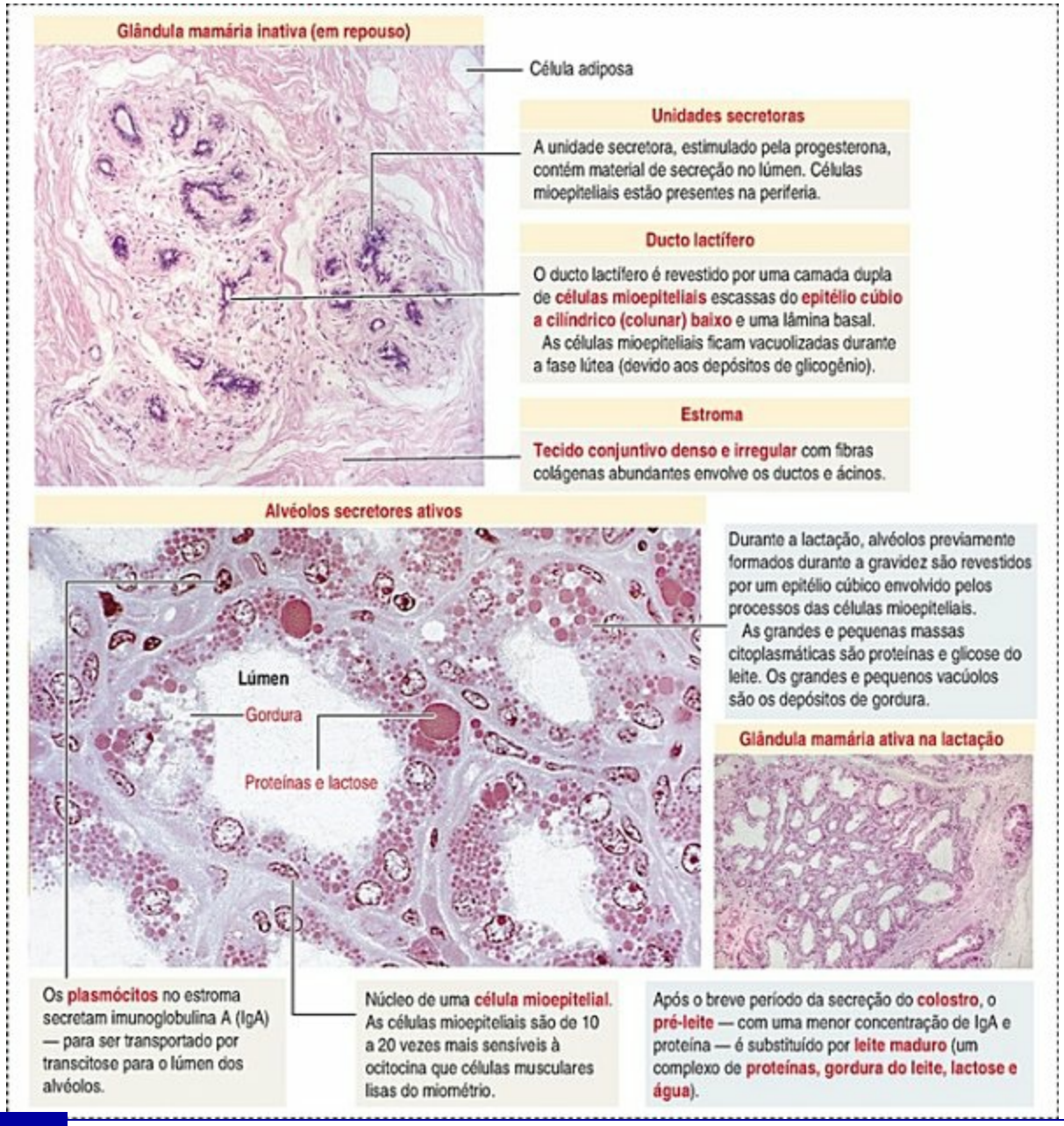


Figura 23-18 Histologia da glândula mamária ativa e inativa

Sucção durante o aleitamento

Um **estímulo neural** no mamilo resultante da **sucção** determina:

1. A ejeção do leite pela liberação de ocitocina. A ocitocina causa contração das células mioepiteliais ao redor dos alvéolos.
2. A inibição da liberação do **fator de liberação do hormônio luteinizante** pelo hipotálamo, resultando na **interrupção** temporária **da ovulação**.

O leite contém (Fig. 23-19; **Quadro 23-E**):

1. **Proteínas** (**caseína**, **α-lactalbumina** e grandes quantidades de **proteína relacionada ao hormônio da paratireoide** [**PTH-RP**]), liberadas pela **secreção merócrina** juntamente com a lactose.
2. **Lipídios** (**triglicerídeos** e **colesterol**) liberados por **secreção apócrina**.
3. Um **glicídio** (em particular a **lactose**, produzida no Aparelho de Golgi a partir de glicose e uridina-difosfogalactose). A lactose atrai água (por osmose) para as vesículas de secreção, um processo que leva ao aumento no volume de leite.

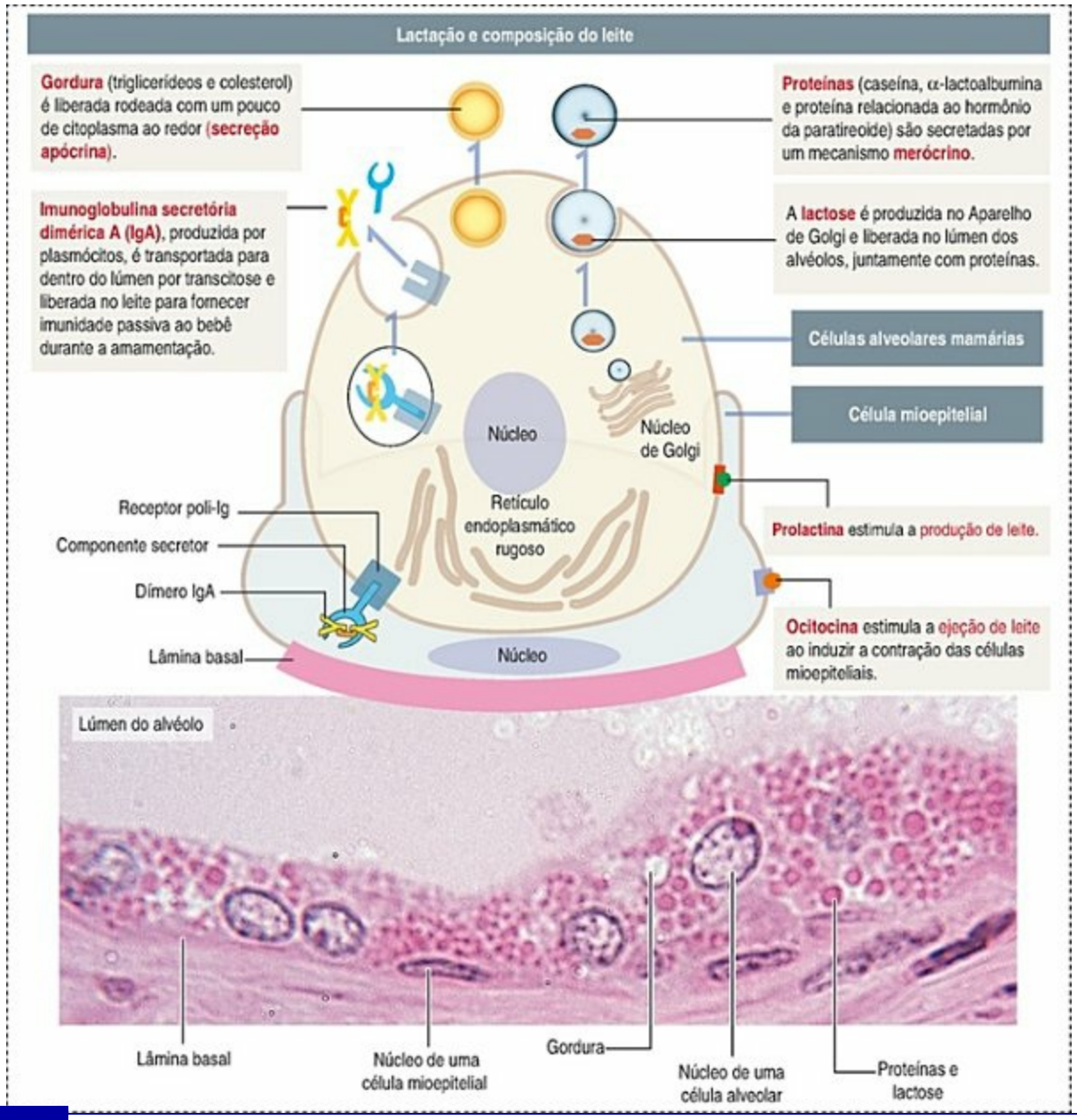


Figura 23-19 Função da célula alveolar mamária

Quadro 23-E Lactação

• **Colostro:** leite inicialmente liberado (denominado **pré-leite**), que apresenta uma baixa concentração de gordura e alta concentração de proteínas e minerais. O conteúdo de gorduras aumenta nos minutos seguintes **(leite maduro).**

- **Leite:** líquido espécie-específico, com componentes nutritivos, imunológicos e promotores do crescimento.
- Os lipídios são circundados por citoplasma (por isso denominados **glóbulos de gordura do leite**). O citoplasma torna-se uma interface estabilizante entre a gordura e o componente aquoso do leite. **Esta interface permite a lipólise controlada e a formação de uma suspensão aquosa de micelas útil para a absorção pelo intestino delgado**. Os lipídios incluem o colesterol, os triglicerídeos, os ácidos graxos de cadeia curta e os ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa.
- **Imunoglobulinas:** a imunoglobulina mais abundante é a **imunoglobulina secretora dimérica A (IgA)**. Ela fornece defesa passiva adquirida por várias semanas, até que o bebê possa produzir a sua própria IgA no intestino delgado.
- **Funções de proteção do leite humano:** O leite contém lactoferrina, lisozima, oligossacarídeos e mucinas. Estes componentes permitem que algumas bactérias intestinais se mantenham, enquanto outras são inibidas.

Além disso, os **plasmócitos** presentes no estroma ao redor do tecido alveolar secretam **IgA dimérica**. A IgA dimérica é absorvida pelas células alveolares e transportadas para o lúmen por um mecanismo semelhante ao discutido no Capítulo 16, Parte Baixa do Sistema Digestório.

Após o período de amamentação, a secreção de prolactina diminui, os alvéolos mamários regridem, e o sistema de ductos lactíferos retorna ao seu estágio normal não gravídico dentro de alguns meses.

Significado clínico: síndrome da insensibilidade aos andrógenos (SIA)

Nesta condição genética, os homens (XY) não possuem **receptores de testosterona** codificados por um gene no cromossomo X. Nesta condição genética, homens genéticos (46, XY) não têm **receptores para testosterona nos tecidos periféricos em áreas genitais**, doença de herança ligada ao cromossomo X.

Em **homens normais**, os ductos lactíferos sofrem involução rápida por um **mecanismo de indução** mediado pelo **mesênquima mamário**. Os ductos lactíferos em desenvolvimento, na ausência de um receptor para testosterona ou um receptor funcional para andrógeno, como na síndrome de insensibilidade aos andrógenos, assumem um padrão feminino de desenvolvimento.

Significado clínico: doenças benignas da mama e câncer de mama

Cada um dos tecidos da mama (tecido conjuntivo, ductos e alvéolos) pode ser a fonte de uma condição patológica. O câncer de mama é a doença maligna mais comum em mulheres.

Alterações fibrocísticas são as mais comuns entre as doenças benignas da glândula mamária em pacientes entre 20 e 40 anos de idade. Desequilíbrios hormonais

estão associados às mudanças fibrocísticas. Nesta doença, observam-se uma proliferação do estroma de tecido conjuntivo e a formação de cistos nos ductos. A dor (**mastalgia**) tende a ser cíclica, à medida que os cistos se expandem rapidamente.

O **fibroadenoma**, a segunda forma mais comum de doença benigna de mama, ocorre em mulheres jovens (20 a 30 anos de idade). Os fibroadenomas são massas mamárias de tecidos epitelial e conjuntivo, de crescimento lento e que não causam dor.

A **ginecomastia**, o crescimento da **mama masculina**, é causada por uma mudança no equilíbrio entre os estrógenos do córtex da suprarrenal e os andrógenos dos testículos. Pode ser observada durante a **cirrose**, pois o fígado é responsável pela degradação dos estrógenos. A ginecomastia é uma característica típica da **síndrome de Klinefelter** (47,XXY).

Cerca de 80% dos **cânceres de mama** se originam no epitélio de revestimento dos ductos lactíferos (Fig. 23-20). **As células epiteliais de revestimento dos ductos lactíferos possuem receptores para estrógenos, e cerca de 50% a 85% dos tumores de mama também possuem receptores para estrógenos.**

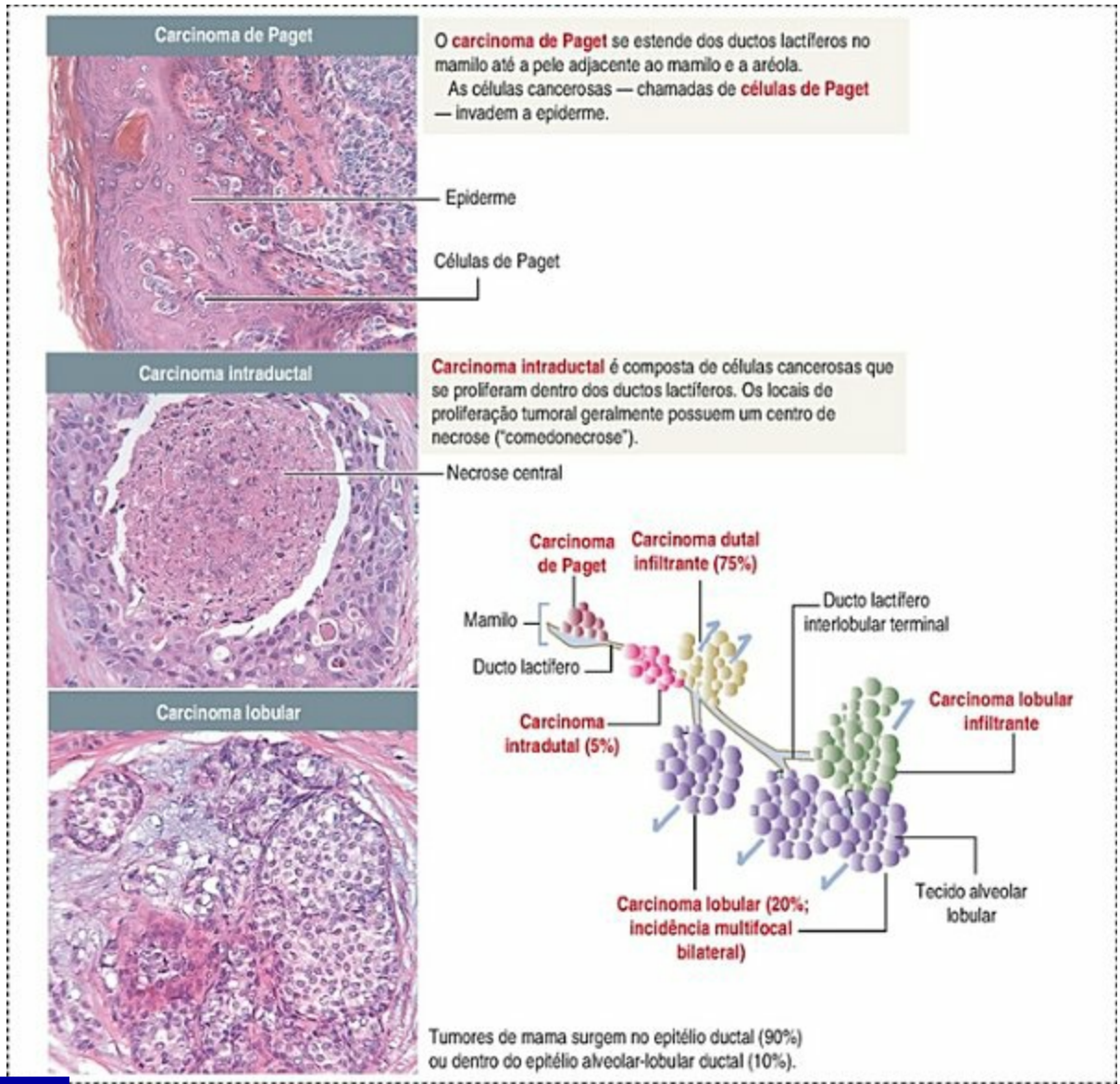


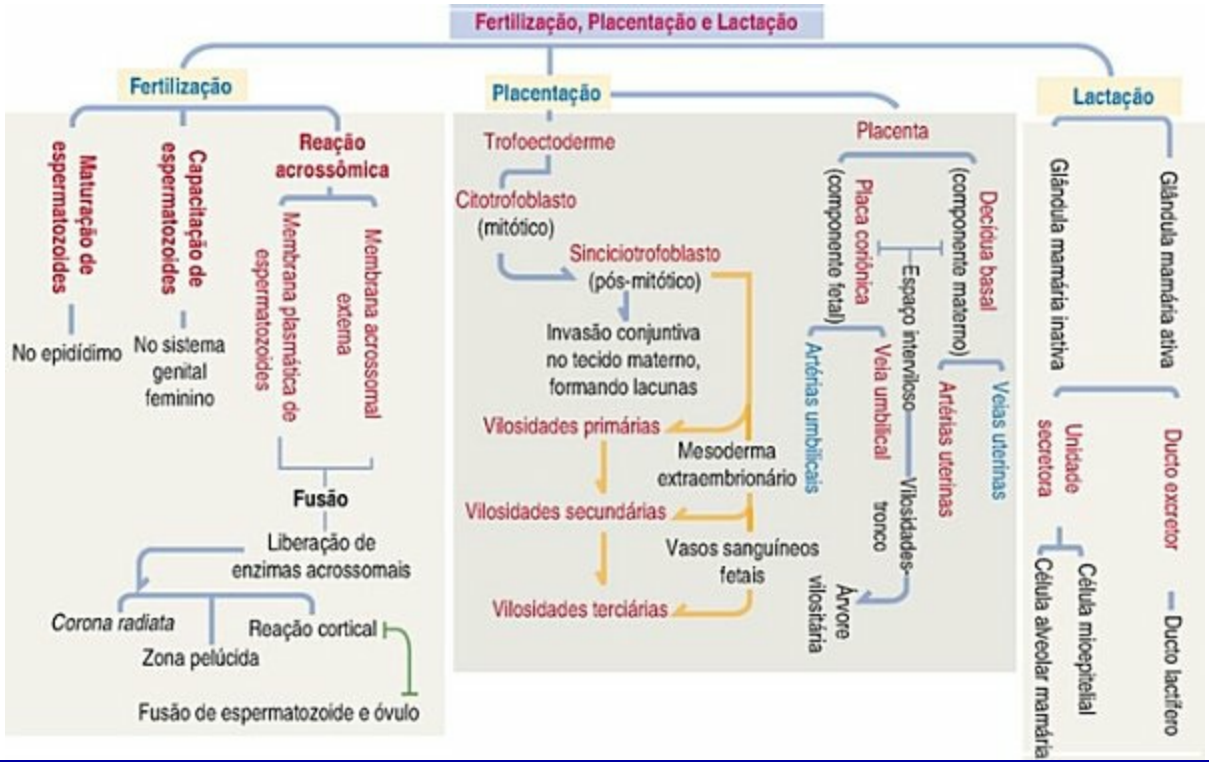
Figura 23-20 Câncer de mama

Existem **dois tipos de receptores de estrógeno**, α e β. O receptor α tem uma maior afinidade de ligação para estrógeno do que o receptor β. O receptor β age como um regulador fisiológico do receptor α. A expressão do receptor α é maior que o receptor β em tumores invasivos do que em tecido mamário normal. Estes achados sugerem que um equilíbrio entre os receptores é importante para determinar a sensibilidade do tecido aos estrógenos e o risco relativo do desenvolvimento de tumores de mama. Um grande número de tumores dependentes de estrógenos regride após terapia antiestrógenos (tratamento com o antiestrógeno **tamoxifeno**).

A herança familiar de dois genes autossômicos dominantes, ***BRCA1*** e ***BRCA2***, tem sido determinada em 20% a 30% dos pacientes com câncer de mama. O *BRCA1* e o *BRCA2* codificam **proteínas supressoras de tumores** que interagem com outras proteínas nucleares. O gene *BRCA1* pode suprimir a via de transcrição dependente de estrógenos relacionada à proliferação de células epiteliais da glândula mamária. Uma mutação do *BRCA1* pode determinar a perda desta habilidade, facilitando a tumorigênese. Mulheres com mutações no *BRCA1* e no *BRCA2* correm risco de vida por tumores invasivos de mama e de ovário. A **mastectomia total bilateral profilática** tem mostrado uma drástica redução na incidência de câncer entre mulheres com mutações no *BRCA1* e no *BRCA2*.

A terapia de reposição de estrógenos em mulheres em **pós-menopausa** tem sido considerada como um fator de risco para o câncer de mama. Em mulheres na **pré-menopausa**, os ovários são a fonte predominante de estrógenos. Em mulheres na **pós-menopausa**, os estrógenos derivam predominantemente da **aromatização** de andrógenos da suprarrenal (veja Glândula Suprarrenal no Cap. 19, Sistema Endócrino) e dos andrógenos ovarianos no fígado, nos músculos e no tecido adiposo.

A glândula mamária possui um rico sistema sanguíneo e linfático que facilita as metástases. Metástase para linfonodos das axilas é o mais importante fator de prognóstico.



Mapa conceitual | Fertilização, Placentação e Lactação

Conceitos essenciais | Fertilização, Placentação e Lactação

• A **fertilização** abrange três eventos: **(1) a reação acrossômica, (2) a ligação do espermatozoide à zona pelúcida, e (3) a fusão entre as membranas celulares do ovócito e do espermatozoide**.

O acrossoma e o núcleo condensado são componentes da cabeça do espermatozoide. Como discutido no Capítulo 21 (Espermatogênese), a cabeça do espermatozoide está ligada à cauda pela peça de conexão cabeça-cauda originário do centrossoma (anel centriolar, organizado pelos centríolos proximal e distal e pela matriz pericentriolar). A cauda é formada por uma peça intermediária, uma peça principal e uma peça terminal. Os principais componentes da peça intermediária são o axonema, as fibras densas externas e a bainha mitocondrial em espiral. Os principais componentes da peça principal são o axonema envolto pela camada densa de fibras e as lâminas concêntricas da bainha fibrosa ancoradas às colunas longitudinais.

O **acrossoma** contém enzimas hidrolíticas (principalmente **hialuronidase** e **pró-acrosina**; a última origina a **acrosina** durante a reação acrossômica). O acrossoma é formado por uma **membrana acrossômica externa** voltada para a membrana plasmática e por uma **membrana acrossômica interna** voltada para o acroplaxoma ancorado no envoltório nuclear do núcleo condensado. A **reação acrossômica** ocorre quando a **membrana acrossômica externa se funde, em diferentes pontos, com a membrana plasmática na presença da** Ca^{2+}.

A hialuronidase originada do acrossoma facilita a penetração do espermatozoide entre as células granulosas da coroa radiada. A acrosina permite que o espermatozoide penetre na zona pelúcida. Quando o primeiro esperma se liga à zona pelúcida (composta de três glicoproteínas: ZP1, ZP2 e ZP3), as proteases dos grânulos corticais no citoplasma do óvulo são liberadas. Este evento é chamado de **reação cortical**. Consequentemente, componentes da zona pelúcida modificam sua organização molecular para impedir a polispermia.

As moléculas seguintes estão envolvidas na fertilização: a **membrana plasmática de espermatozoides contém receptores** com afinidade de ligação para *O*-oligossacarídeos de ZP3 e **Izumo**, um membro da proteína da

superfamília de imunoglobulinas. A membrana plasmática do óvulo tem **CD9**, um membro da superfamília de tetraspaninas. O Izumo e o CD9 condicionam as membranas plasmáticas do espermatozoide e do óvulo para a fusão. Outras proteínas, tais como ADAMs (desintegrina e metaloprotease), podem participar da fusão do espermatozoide-óvulo.

- A **placentação** começa com a implantação do blastocisto no endométrio após o blastocisto ter se liberado da zona pelúcida, expondo a camada trofoblástica.

A implantação caracteriza-se pela adesão do blastocisto à superfície do endométrio (um processo iniciado pela **aposição** tecidual), seguida pela **implantação** no **estroma endometrial decidualizado** com o auxílio das **células trofoblásticas invasivas** (um processo denominado **invasão conjuntiva**). A **receptividade uterina** é um estado ideal do endométrio para a implantação do blastocisto. Uma **zona decidual primária** é remodelada em uma **zona decidual secundária** pela ação das **metaloproteinases** e de seus inibidores.

O trofoblasto diferencia-se em uma camada celular interna, o **citotrofoblasto mitoticamente ativo**, e uma camada externa, o **sinciciotrofoblasto pós-mitótico**. Enzimas proteolíticas liberadas pelo sinciciotrofoblasto erodem os ramos das artérias uterinas espiraladas, formando **lacunas**. Este evento, denominado **invasão endovascular**, inicia a **circulação uteroplacentária**. As lacunas representam o início da formação do espaço interviloso da placenta.

Uma **vilosidade primária**, a primeira etapa no desenvolvimento das vilosidades coriônicas, é formado no final da segunda semana do desenvolvimento. Ela é composta por **um eixo de citotrofoblasto envolto por uma camada de sinciciotrofoblasto**.

Uma **vilosidade secundária** se forma no início da terceira semana. Ela é constituída de **um eixo de mesoderma extraembrionário envolto pelo citotrofoblasto e por uma camada externa de sinciciotrofoblasto**.

Uma **vilosidade terciária** está presente no final da terceira semana do desenvolvimento. **A vilosidade terciária tem uma estrutura semelhante à secundária, mas contém uma rede arteriocapilar fetal no mesoderma extraembrionário**.

A **placenta** é formada (1) pela **placa coriônica (componente fetal)** e (2) pela **decídua basal (componente materno)**. Estes dois componentes representam a área limitada pelo **espaço interviloso** que contém o sangue materno.

O espaço interviloso é subdividido por **septos deciduais** em compartimentos denominados **lobos**. Os septos deciduais, que se estendem da decídua basal ao espaço interviloso, não atingem a placa coriônica. Consequentemente, os lobos são incompletos e interconectados, sendo o espaço interviloso único.

Cada **vilosidade coriônica** é formada por uma **vilosidade-tronco** que origina numerosos **ramos vilositários**. O **eixo das vilosidades-tronco** contém **mesoderma extraembrionário (células mesenquimais), vasos sanguíneos fetais e células de Hofbauer** (células semelhantes a macrófagos vistas em abundância no **início da gravidez**). A superfície da vilosidade-tronco e de seus ramos é revestida por uma camada externa de sinciciotrofoblasto e uma camada interna de citotrofoblasto suportada por uma lâmina basal. O domínio apical do sinciciotrofoblasto apresenta pequenos microvilos que se projetam no espaço interviloso.

No **final da gravidez**, as células citotrofoblásticas diminuem em quantidade e desaparecem, e células do sinciciotrofoblasto se agregam em algumas áreas para formar os **nós** sinciciais.

De acordo com sua relação com o feto, a decídua consiste em três regiões: (1) a **decídua basal**, o componente

materno da placenta, (2) a **decídua capsular**, a camada superficial que recobre o feto, e (3) a **decídua parietal**, que cobre a cavidade uterina não ocupada pelo feto.

A **barreira placentária** é formada pelas camadas de sinciciotrofoblasto e citotrofoblasto suportadas por uma lâmina basal e pelas células endoteliais dos capilares fetais e com a respectiva lâmina basal. Os capilares fetais se localizam muito próximos à camada trofoblástica. Lembre-se de que a população de células do citotrofoblasto diminui com o tempo e que o sinciciotrofoblasto forma os nós sinciciais.

- **Funções da placenta:** (1) troca de gases por difusão simples; (2) transferência de imunoglobulinas maternas; (3) produção de esteroides. O sinciciotrofoblasto sintetiza progesterona, a qual é transferida para o córtex da suprarrenal para a conversão em andrógenos fracos. Os andrógenos fracos são transferidos para o sinciciotrofoblasto para serem convertidos em estrógenos. O mecanismo de cooperação placenta-córtex da suprarrenal representa a base da **unidade feto-placentária**; (4) síntese de **gonadotrofina coriônica** (**desvio lúteo-placentário** para manter o corpo lúteo gravídico) e do **lactogênio placentário** (para preparar a glândula mamária para a lactação); e (5) transporte ativo de íons e glicose.
- As **patologias da placenta** incluem a **gravidez ectópica**, caracterizada pela implantação na ampola da tuba uterina. A **atonia uterina** é definida por contrações fracas da musculatura uterina após o parto. A **placenta prévia** é definida pela extensão anormal da placenta por sobre ou próxima ao canal cervical. O **descolamento da placenta** corresponde à separação prematura de uma placenta implantada normalmente. A **placenta acreta** caracteriza-se pela separação incompleta da placenta, que acontece quando as vilosidades placentárias penetram profundamente na parede endometrial. A **placenta increta** caracteriza-se pela presença de vilosidade que se estendem até a musculatura uterina (miométrio). Uma invasão extensa da musculatura uterina pelas vilosidades placentárias é conhecida como **placenta percreta**.

 A **mola hidatiforme** é a substituição parcial ou total do tecido trofoblástico normal por vilosidades dilatadas em forma de cachos de uva. As molas totais resultam da fertilização de um ovócito vazio por um espermatozoide haploide que se replica dentro do ovócito. Altos níveis de gonadotrofina coriônica são característicos de pacientes com mola hidatiforme. O **coriocarcinoma** é a transformação maligna de uma mola hidatiforme completa.
- A **lactação** inclui o desenvolvimento, a estrutura e a função da mama(conjunto de glândulas mamárias). Cada glândula mamária é uma glândula ramificada (composta) com **ductos lactíferos** e **unidades secretoras alveolares** que formam um lóbulo na glândula em lactação. Um **lobo** é formado por um grupo de lóbulos drenados por um ducto lactífero. A **glândula mamária**, da mama **em repouso** ou **não lactante**, é formada por ductos lactíferos, cada um terminando em um grupo de evaginações saculares de fundo cego.

 O ducto lactífero terminal é revestido por um epitélio simples cúbico a cilíndrico e por uma camada descontínua de células mioepiteliais. Cada unidade secretora, um alvéolo, é revestida pelo epitélio alveolar mamário e por células basais mioepiteliais, ambos sustentados por uma lâmina basal.

 Desenvolvimento da glândula mamária (mamogênese). O lactogênio placentário, a gonadotrofina coriônica e os estrógenos(produzidos pelo sinciciotrofoblasto) estimulam o desenvolvimento da glândula mamária. O **brotamento mamário**, um derivado epitelial do ectoderma, se estende em direção ao mesoderma. Os brotamentos mamários originam 15 a 25 **cordões mamários** epiteliais sólidos, **sob a influência dos estrógenos**. Estes cordões se tornam ocos e se transformam em **ductos mamários**. Os alvéolos se desenvolvem a partir das extremidades dos ductos mamários, os futuros ductos lactíferos. O mesoderma se diferencia no estroma de tecido conjuntivo e tecido

adiposo. No sexo masculino, o sistema de ductos mamários involui na presença da testosterona.

Durante a **puberdade**, os **estrógenos** estimulam o desenvolvimento dos ductos lactíferos. Brotamentos alveolares se desenvolvem sob o estímulo da **progesterona** e regridem. As células epiteliais que revestem os ductos lactíferos e os brotamentos alveolares são precursoras das células mioepiteliais.

Durante a **gravidez (lactogênese)**, os alvéolos dos lóbulos se desenvolvem nas extremidades dos ductos lactíferos sob o estímulo do lactogênio placentário e dos estrógenos, além da progesterona e prolactina maternas.

Produção e ejeção de leite. A produção de leite nas células alveolares é controlada pela **prolactina**. A ejeção do leite é controlada pela **ocitocina**, que atua sobre as células mioepiteliais.

O **leite** contém: (1) **proteínas** (caseína, α-lactalbumina, peptídeo relacionado ao hormônio da paratireoide e outros) liberadas por **secreção merócrina**; (2) **gordura** (triglicerídeos e colesterol) liberada por **secreção apócrina**; (3) **lactose** (produzida no Aparelho de Golgi e liberada junto com as proteínas); e (4) **imunoglobulina A dimérica de secreção** (produzida pelos plasmócitos e liberada no lúmen dos alvéolos por transcitose).

• **Tumores da glândula mamária**. **As doenças benignas das glândulas mamárias** incluem **alterações fibrocísticas** dos ductos lactíferos e fibroadenoma (massas de tecido epitelial e conjuntivo). A **ginecomastia** é o aumento das mamas em homens.

O **câncer de mama** se origina em 80% dos casos no revestimento epitelial dos ductos lactíferos. Os **receptores de estrógenos** e os **genes supressores de tumores** *BRCA1* **e** *BRCA2* têm um papel importante nos tumores de mama. Os tumores mais frequentes são o **carcinoma infiltrante de ductos** (originário dos ductos lactíferos) e o **carcinoma lobular** (derivado do tecido alveolar lobular). O **carcinoma de Paget** se estende dos ductos lactíferos até o mamilo e a aréola. O **carcinoma intraductal** é formado por células tumorais que crescem no lúmen dos ductos lactíferos.

ÍNDICE

26S proteassoma, 97, 106
9 + 2 disposição microtubular em duplas, 5-6, 27

A

Abcessos nas glândulas intestinais, 492

Absorção de água, regulação da, 437

Absorção de carboidrato,
no intestino delgado, 482

Absorção do cloreto de sódio, regulação da, 437

Absorção lipídica, no intestino delgado, 483

Absorção proteica, no intestino delgado, 482

Acetilcoenzima A, 81, 82, 607

Acetilcolina, 92, 210, 466, 469–470

Ácido aminobutírico gama (γ) (GABA), 92

Ácido araquidônico, 92, 120

Ácido clorídrico, secreção do, 464–466
significado clínico de, 466–469
estímulo do, 470–471

Ácido fólico, 198–199

Ácido hialurônico, 137

Ácido nucleico, localização do, 42–44

Ácido periódico-reativo de Schiff (PAS), 19, 44, 45

Ácido vanililmandélico (VMA), 575

Ácidos biliares, 85, 527–528

Ácidos graxos, 81, 82, 607

Ácino (ácinos)

das glândulas digestivas, 505, 506
fígado, 514, 517, 519
mamário, 675-678, 679
pancreático, 510, 511
pulmonar, 393-396, 397
tireoide, 555–557

Ácino hepático, 514, 517, 519

Ácino misto, 505
histologia do, 508

Ácino mucoso, 505

Ácino pancreático, 71

Ácino pulmonar (ácinos), 393–396
unidade funcional do, 403–405

Ácino seroso, 505

Acomodação, da lente, 269, 271–272

Acromegalia (em adultos), 538–539

Acrossoma, 601, 603

Actina F, 16, 22–24
e miosina, nas estruturas contráteis, 30–33
no músculo esquelético, 206–207
no transporte motor molecular, 28–29

Actina, 7, 22–25
e caderinas, 9
e integrinas, 10–11
nas junções celulares, 14

Actina G, 22-24, 206

Acuidade visual, e acomodação das lentes, 269, 271–272

Adaptina(s), 73, 77

Adenocarcinoma do estômago, 469

Adeno-hipófise, 533

Adenoma, 124, 538–539

Adenovírus, 107

Adipócito(s)
desenvolvimento do, 125–126
funções do, 126–128
regulamento da função do, 127

Adipócito unilocular, 125, 126

Adipócitos marrons (gordura marrom), 84, 125, 126
principal função dos, 127–128

Adrenoleucodistrofia, 241

Afadina, 14

Aganglionose, 498

Agenesia de Müller (síndrome de Roktansky-Küster-Hauser), 634

Agentes desestabilizadores do microtúbulo, 27–28

Agentes estabilizadores do microtúbulo, 27–28

Agranulócitos, 174–177
desenvolvimento dos, 188–189

Agrecan, 132

Agregados de proteoglicano, 123

AIF (fator indutor de apoptose), 104, 105

Albinismo, 349–350

Alça de Henle, 418, 419, 433, 440
histologia da, 430

Aldosterona, 437
ação da, 439–440
síntese da, 569-571, 573

Aldosteronismo, primário, 576

Alergia, 315

Alfa-(α) actinina, 10

Alfa-(α) distroglicano, 11

Alfa-(α) internexina, 34, 35

Alfa-(α) tubulina, 25, 26

Alvéolo (alvéolos), pulmonar(es), 396, 403–405

células tipo I do, 403–405
células tipo II do, 405–407
estrutura do, 404
significado clínico de, 407–409

Ameloblasto(s), 449, 452, 453

Amelogênese imperfeita, 453

Amenorreia, 540

Amilase, 504, 506, 512

AMPc (adenosina monofosfato cíclico)
via sinalizadora, 95

Amplificação mitótica, 590

Ampola de Vater, 509

Anáfase, 50

Anastomose, 373

Anastomose arteriovenosa, 351

Andrógeno(s), 604
efeitos do, nos homens, 606
produção de, 605
regulação hormonal do, 606

Androstenediona, 607

Anel de Waldeyer, 389

Anemia, desenvolvimento de, 199

Anemia falciforme, 166, 170, 331–333

Anemia hemolítica, 105

Anemia hemolítica crônica, 166

Anemia megaloblástica, 465

Anemia perniciosa, 465

Anencefalia, 242

Aneurisma abdominal, 369

Aneurisma da aorta, 369

Aneurisma de aorta abdominal, 379

Aneurisma sifilítico, 369

Angiogênese, 381–382
 no crescimento do tumor maligno, 124, 382–383

Angiogênese do tumor, 382–383

Angiotensina II, 437

Angiotensinogênio, 438–439

Anomalia de Pelger-Huet, nos granulócitos sanguíneos, 39

Anormalidades da hemoglobina, 170–171

Anticorpos antimicrossomais, 561

Antígeno associado ao linfócito
 cutâneo, 344

Antígeno do penfigoide bolhoso (BPAG), 36, 37

Antígeno específico da próstata, 626

Antígeno X de Sialyl Lewis, 10

Antígeno(s), 303–304

Antígeno(s) dos leucócitoss humanos (HLA), na resposta imunológica, 307

Antígenos do CD, 307

Antro pilórico, 469

Ânulo, 603

Ânus, 497

Apaf-1 (fator ativador da protease apoptótica 1), 103, 104

Aparelho de acoplamento cabeça-cauda
 desenvolvimento da, 601–602

Aparelho de Golgi, 69–80
 compartimentos do, 74
 endocíticas no, 72–73
 funções do, 71–72
 fusão vesicular no, 76
 vesículas revestidas de clatrina e COP
 vesículas revestidas no, 73, 75–76
 via lisossomal no, 76–77
 vias secretoras e vias

Aparelho justaglomerular, 426-428, 430
componentes do, 421

Aparelho mitótico, 26, 27

APC (polipose adenomatosa do colo)
gene, 49, 499

Apêndice, 494, 496

Apêndice epiploico, 494

Apoptose, 101–105
ativação da, 53, 307
significado clínico de, 105

Apoptossoma, 104–105

Apresentação de antígenos, 307–309

Aquaporinas, 437

ARF (fator de ribosilação do ADP), 75–76

Armazenamento lipídico, 127
insulina e regulação do, 127-128, 581

Artemina (ARTN), 488

Artéria umbilical, 665, 666, 668
tecido conjuntivo umbilical, 112 *See also* Tecido conjuntivo embrionário.

Artéria(s), 367–371
elástica, 368–369
muscular, 369–370
pequena, 370–371
principais grupos de, 368
túnica ou camadas de, 367–368

Artérias cerebrais, aterosclerose das, 379

Artérias coronárias, aterosclerose das, 379

Artérias elásticas, 368–369

Artérias musculares, 369–370

Artérias uteroplacentárias, 668

Arteríolas, 370–371

Articulações, 164

e artrite, 165

Artrite, 165

Artrite reumatoide, 164–166
membrana sinovial na, 166

Árvore brônquica,
histologia da, 395
intrapulmonar, 392–402
patologia da, 396–402
segmentação da, 394

Asbestose,
patologia da, 408

Ascite quilosa (quiloperitônio), 377

Asma, 399
liberação de histamina na, 120

Asma alérgica, 399

Asma não alérgica, 399

Asplenia, 333

Associação celular, 609–611

Astrócitos, 229, 234-235, 236
filamentos intermediários nos, 34–35

Astrócitos fibrosos, 234

Astrócitos protoplasmáticos, 234

Aterosclerose, 379–380

Atividade da quinase Src, 107

Ativina(s), 89, 640, 641
na função testicular, 606, 609
no desenvolvimento dos dentes, 449–450

Atonia uterina, 671

ATP sintase, 81, 82

ATPase dependente de Ca2+, 213

Atresia folicular, 641

Atrofia muscular, 252

Audição, processo de, 296, 297

Aurícula, 284

Autoanticorpos, 560

Autoantígeno(s), 307

Autofagossomo, 80

Autofasia, 78, 80

Autofosforilação receptora, 92–93

Autorradiografia
 e análise do ciclo celular, 45, 46
 na localização do ácido nucleico, 42, 44

Autossomos, 54

Axolema, 236

Axonema(s), 5, 27, 28, 603
 principais componentes do, 28

Axônio(s), 229–230
 degeneração e regeneração do, 252–253
 desenvolvimento dos axônios mielinizados e não mielinizados, 239–240
 designação dos grupos do, 230–231
 estrutura do, 231
 estrutura mielinizada do, 235–239

Azoospermia, 661

Azul de toluidina, 45
 na localização do ácido nucleico, 44

B

Baço, 328–333
e anemia falciforme, 331–333
organização histológica do, 328
organização vascular do, 330

Bainha de mielina, 251

Barreira araquidônica-CSF, 249, 252

Barreira de filtração glomerular, 19, 423, 424
significado clínico de, 423–426

Barreira de permeabilidade epidérmica, 345

Barreira hematoaérea, nos alvéolos pulmonares, 403–405
troca gasosa na, 405

Barreira hematoencefálica, 236, 248-249, 251, 252

Barreira hematonervosa, 252

Barreira hematotesticular, 591, 592

Barreira hematotímica, 324, 327

Barreira mucosa gástrica, 464, 466

Barreira placentária, 669, 671

Basófilo(s), 120, 173-174, 187
da hipófise anterior, 535–536
desenvolvimento do, 193
hormônios secretados pelo, 540–544
identificação imuno-histoquímica do, 537

Bastões de esmalte, 453

Bastonetes, 273–275

BBSoma, 6

Bevacizumab (Avastina), 382

Bexiga urinária, 435–436

Bicamada de fosfolipídio, 64–65

Bile,
composição da, 527–528
e metabolismo de bilirrubina, 525–527
principais funções do, 523–524
secreção do, 523-525, 528–529
transporte do, 524-525, 526, 529

Bilirrubina, 527–528
metabolismo da, 525–527

Blastocisto, 661–662
cavidade uterina, 669
implantação do, 662–663

Boca, 445–453

Bócio, 560

Bolhas, 396-397, 398

Bolsa de Rathke, 533–534

Bomba de iodeto, 556, 558

Bomba H+ dependente de ATP, 78, 80
nas mitocôndrias, 81–82

Bombas da membrana plasmática, 437

Botão olfatório, 389

Branqueamento, 276

Bronquiectasia,

defeito axonemal genético na, 28

Bronquíolo(s) respiratório(s), 394, 395

diferenças entre os bronquíolos terminais e, 397-398, 403–404

histologia do, 402–403

no enfisema, 398

subdivisões do, 403

Bronquíolos, 395

Bronquíolo(s) terminal(is), 394, 395

Bulbo do folículo piloso, 355–356

C

Cabelo, estrutura do, 354–356

Cadeia de transporte eletrônico, 81–82

Caderinas, 8
- e crescimento de tumor (tumorigênese), 499
- genes humanos para, 16
- na mácula *adherens* ou desmossoma, 16–17
- nas zônulas aderentes, 14, 15-16, 21
- principais classes de, 8–9

Calcitonina, 561
- significado clínico de, 566
- síntese e mecanismo de ação da, 564–565

Calicreína, 506

Calmodulina, 25, 97, 482

Calsequestrina, 213

Camada de Bowman, 262

Camada externa (adventícia/serosa), do sistema digestório, 454, 455

Camada ou tela subcutânea, 339

Canais da membrana plasmática, 437

Canais de cloro, 400

Canais de K^+ sensíveis ao ATP (K_{ATP}) do, 582
- e regulação da função dos adipócitos, 127-128, 581
- funções e metabolismo do, 578-579, 580
- síntese dos, no pâncreas, 578-579, 580

Canais de Volkmann, 136

Canais do íon cálcio. *See* Canais Na^+.

Canais do íon cálcio voltagem-dependentes, 233, 234

Canais do íon potássio. *See* canais de K^+.

Canais do íon potássio voltagem-dependentes, 221, 223

Canais iônicos ligante-dependentes, 67, 92

Canais K^+, 582

Canais Na^+, proteína G ativada, 276

Canais semicirculares, 287, 288–291

Canais simport, 482

Canais voltagem-dependentes, 67

Canal anal, 496, 497

Canal de cloro defeituoso, 401–402

Canal de Hering, 518

Canal de Schlemm, 259, 260, 266, 268, 269

Canal(is) de Ca2+
- na contração muscular esquelética, 212–213
- na transmissão sináptica, 233, 234
- voltagem-dependente, 233, 234

Canal(is) de Hering, 516

Canalículo (canalículos)
- da matriz óssea, 139–140
- intracelular, 465

Canalículo biliar (canalículos), 516, 518
- e polaridade do hepatócito, 525

Câncer
- e autofasia, 80
- telomerase e, 50–51

Câncer colorretal,
papel da catenina β no, 9

Câncer colorretal hereditário não polipoide (HNPCC ou síndrome de Lynch), 500

Câncer de colo, 498–500

Câncer de mama, 680–681

Câncer de próstata, 627–628

Capilar(es), 371–374
estrutura do, 372
linfático, 375
sistema especializado do, 377
tipos de, 373–374
trocas através dos, 379

Capilares contínuos, 373

Capilares descontínuos (sinusoides), 373, 374

Capilares endoneurais, 252

Capilares fenestrados, 373-374. *See also* Sinusoide(s).
da medula adrenal, 572–574
da neuro-hipófise, 545, 546, 547
do glomérulo, 418, 423–424
na microvasculatura gástrica, 455–456

Capilares linfáticos, 375, 376

Cápsula articular, 164

Cápsula de Bowman, 417, 420, 423

Carcinoma, 124
invasivo, 125

Carcinoma de Paget, 680

Carcinoma hepatocelular, 521–522

Carcinoma *in situ*, 125

CARD (domínio de recrutamento da caspase),104

Cardiomiócitos, 218
 tipos de, 366

Cariótipo, dos cromossomos humanos, 54

Cartilagem, 111, 113, 128–132
 tipos de, 133

Cartilagem de hialina, 128-129, 133
 componente da, 130
 da laringe, 389–391
 da traqueia e dos brônquios extrapulmonares, 391

Cartilagem elástica, 132, 133

Cascata da coagulação sanguínea, 178-179, 180, 181

Caspase(s), 102, 103
 funções da, 103–105
 iniciador, 104
 na neuropatia degenerativa, 244

Catalase, 85

Catarata, 270, 271

Catarata congênita, 18

Catecolaminas, 569
 degradação das, 575
 oxidação das, 572
 receptores para, 575
 síntese das, 572–575

Catenina(s), 9
 nas zônulas aderentes, 14

Catenina beta (β), 8, 499–500

Catepsina K, 141

Cavéola(s), 80, 222
 desenvolvimento da, 223

Caveolina(s), 64, 80, 222

Cavidade oral
 dentes da, 447–451
 língua na, 446–447
 tecido labial da, 445–446

Cavidade timpânica, 284

Cavidades nasais, 387–388

Caxumba, 506, 508
 e efeito na espermatogênese, 604

CD (clone de diferenciação), 307

CD1a, 350–351

CD4, 10

CD4 das células (linfócitos) T e produção de, 165–166

CD4 das células T e produção de, 165–166

CD9, 661

Célula acinosa mucosa, 62, 506, 508

Célula de Hodgkin-Reed-Sternberg (HRS), 320, 322

Célula estriada, 508

Célula luteína, 643

Célula nervosa, de Purkinje, 232
 impregnação pela prata da, 255

Célula(s) acinar(es) mucosa(s), 62, 506, 508

Célula(s) acinar(es) ou acinosa(s)
mucosa e serosa, 62, 504, 506
pancreática, 71, 506
salivar, 506

Célula(s) conjuntivas (intersticiais) de Leydig, 541, 589, 606, 619
produção de andrógeno na, 605
regulação de hormônios, 607
significado clínico de, 606–607

Célula(s) de Merkel, 340, 342, 353

Célula(s) de Sertoli, 541, 588, 589, 591, 592, 619
proteínas reguladoras secretadas pela, 606, 609

Célula(s) decidual(is), 650, 667
papel durante a implantação, 663–664

Célula(s) M, do epitélio associado ao folículo, 479, 485, 487, 488
vetores de vacina de mucosa para, 488

Célula(s) neuroendócrina(s), 533
estrutura e funções da, 546

Célula(s) principal(is), 434, 435, 439–440
do epidídimo, 621–622
paratireoide, 561, 562

Célula(s) principal(is), 461, 464
estímulo da, 470
paratireoide, 561, 562

Células (linfócitos) B, 121-122, 174-177, 303–304
e papel na resposta imunológica, 306–307
indução de apoptose nas, 318
maturação das, 188–189

nas placas de Peyer, 487–488

Células (linfócitos) T auxiliares (*T helper*), 304, 308-309, 312-313, 318
citosinas inflamatórias produzidas
na resposta imunológica celular, 310–312
pelas, 492
subconjuntos de, 312–313

Células (linfócitos) T citolíticas (citotóxicas), 304
mecanismo de destruição da célula-alvo por, 312
na resposta imunológica ou imune celular, 310–312

Células (linfócitos) T, 312
pró-inflamatório, 379, 380

Células A ou alfa-(α) pancreáticas, 578, 579, 581

Células acidófilas ou oxifilas, 561, 562

Células alfa-(α) pancreáticas, 578, 579, 581

Células alveolares tipo I, 396, 403–405

Células alveolares tipo II, 403, 405-407, 569

Células amácrinas, 261, 280

Células apresentadoras de antígenos, 119, 120

Células B (linfócitos B) na, 306–307

Células B pancreáticas (β), 578, 579, 580

Células basais, 3, 4

Células beta (β) pancreáticas, 578, 579, 580

Células C, parafoliculares, 555, 556, 564–566

Células caliciformes, 60-61, 395
do intestino delgado, 480-481, 483-485, 489
do intestino grosso, 494–495

no epitélio cilíndrico (colunar) pseudoestratificado, 4, 395
no epitélio cilíndrico ou colunar, 2

Células centroacinares, 505, 509, 510

Células ciliadas
do órgão de Corti, 294–296
significado clínico de, 297–298
tipos I e II, 288, 289–291

Células cilíndricas (colunares) em forma de cúpula, 4

Células citotrofoblásticas, 668, 670

Células colunares, 4

Células conjuntivas (intersticiais), 435

Células conjuntivas do tipo gliais (*glial-like*), 549

Células cromafins, 572–573
tipos de, 573–575

Células cromófobas, 535–536
identificação imuno-histoquímica das, 537

Células D (δ) pancreáticas, 470

Células da crista neural, 227–228

Células de castração, 541

Células de Clara no epitélio do, 399–400
transição para o bronquíolo respiratório, 397-398, 403–404

Células de Clara, 395
estrutura e função das, 401
não ciliadas, 401–402

Células de Hofbauer, macrófagos das vilosidades coriônicas, 668

Células de Kulchitsky, 391

Células de Kupffer, macrófagos hepáticos, 119-120, 193, 518
produção do fator de necrose tumoral pelas, 522, 523

Células de Langerhans, 349, 350–351
e resposta imunológica associada à célula T, 310–312
nas placas de Peyer, 487–488

Células de Langerhans, 193, 304, 339, 342
apresentação de antígenos pelas, 349, 350–351
na psoríase, 344

Células de Paneth, 480–481
na imunidade adaptativa, 489, 490–491

Células de poeira (macrófagos alveolares), 405

Células de Schwann, 252–253
na mielinização, 235–239
e oligodendrócitos, diferenças entre, 252

Células delta (δ) pancreáticas, 578, 579, 581

Células dendríticas na epiderme, 349, 350-351. *See also* Célula(s) de Langerhans
no tecido linfoide, 304

Células dentríticas foliculares, 304, 318–319

Células diferenciadas, 99–100

Células do músculo esquelético, 203–208
citoesqueleto das, 209
lâmina basal das, 203-205, 216
organização estrutural das, 203-205, 206
tipos de, 210

Células endoteliais altas, 304, 318

Células enterocromafins-*like* (ECL), 466, 468
estímulo das, 470–471

Células enteroendócrinas, 480-481, 484
no intestino grosso, 494, 495
Células ependimárias, 229, 245, 246
Células epiteliais tímicas, 323, 324–328
Células espermatogênicas, 588
Células espumosas (macrófagos repletos de colesterol), 379
Células estreladas, 230
Células exócrinas, síntese de proteína nas, 71
Células exterminadoras naturais (NK), 313, 663
Células extramesangiais, 432
Células F pancreáticas, 578
Células fixadoras, 646
Células fotossensoriais, 261
Células G gástricas, 470, 471
Células gastroenteroendócrinas, 464, 469–471
hormônio peptídeo liberado pelas, 468
Células gastroenteroendocrinas (enterocromafins gástricas), 464
Células germinativas primordiais, 617-618, 633
Células gliais, 229-230, 234–239
funções das, 234
Células gliais da retina, de Müller, 261, 280
Células gliais, de Müller, 261, 280
Células granuloluteínas, 643–644
Células granulosas, 638-639, 639–641
Células granulosas murais, 639, 641, 642

Células horizontais, da retina, 280

Células intestinais absortivas, 480–483

Células justaglomerulares, 417, 426, 432
 na regulação do cloreto de água/sódio, 437, 438–439

Células lacis, do mesângio extraglomerular, 427

Células mesangiais extraglomerulares, 421, 425

Células mesenquimais, 668

Células mioepiteliais, 282, 357, 358
 glândula mamária, 675, 676, 678
 glândulas salivares, 505, 508
 ocitocina na contração das, 547

Células mioides, 588–589

Células mitrais, 389

Células mucosas da superfície, 464

Células mucosas do colo, 464

Células natural *killer* (matadoras naturais), 333–334

Células olfatórias, 389

Células oxifilas, 561, 562

Células parietais, 461, 464–465
 características distintas das, 465
 estímulo das, 470
 secreções das, 464–466

Células perissinusoidais (de Ito), 522-523, 524

Células plasmáticas, 170, 320
 crescimento anormal das, 312
 e produção do fator reumatoide, 165–166

no tecido conjuntivo, 114, 121–122
no tecido linfoide, 320, 329–330
secreção de IgA pelas, no intestino delgado, 485

Células pós-mitóticas, 99–100

Células precursoras, 99–100

Células produtoras de melanina, nos tecidos que não sejam a epiderme, 349

Células produtoras de renina, 426

Células receptoras do paladar, 447

Células satélites, 203, 204, 252-253, 255
significado clínico de, 215

Células sustentaculares, 389

Células T (linfócitos T), 174-177, 303–304
e papel na resposta imunológica, 307–308
maturação das, no timo, 189, 309–310
nas placas de Peyer, 486, 487
reguladoras, supressoras, e efetoras, 312–313

Células T citotóxicas. *See* Células T citolíticas (citotóxicas).

Células T de memória, 306, 311–312

Células T efetoras (linfócitos T), 312–313

Células T reguladoras (linfócitos T), 312–313

Células T supressoras (linfócitos T), 312–313

Células tecais, 638, 639, 641, 642

Células trofoblásticas, 668

Célula-tronco
espermatogônia, 590, 593–594
glândula digestiva, 464, 467

hematopoética, 172, 303–304
sinalização celular dentre, 99–100

Células-alvo, 89, 90

Células-tronco embrionárias, 100

Células-tronco espermatogônicas, 590, 593-594, 608

Células-tronco hematopoéticas, 182, 185, 303–304
desenvolvimento da célula B (linfócitos B) nas, 306–307
tecido hematopoético, 111, 113, 303–304

Células-tronco linfoides, 182, 303-304, 306

Células-tronco mieloides, 186, 303–304
desenvolvimento das, 190, 191, 192, 195

Cemento, 453

Cementócitos, 449, 453

Centríolos, 5, 6, 26

Centro organizador do microtúbulo, 6, 25-27, 50

Centro(s) de ossificação
primário(s), 151, 153
secundário(s), 154, 155–158

Centrossoma(s), 25–27
e cinetócoro, diferenças entre, 26
na mitose, 49–50

Ceratina(s) na mácula *adherens* ou desmossoma, 14-15, 16–17
tipos de, 34

Ceratinização, 340

Ceratinócito(s), 339, 346
clonogênicos, 354, 355
diferenciação do(s), 344–347

na cicatrização de feridas, 341–342
proliferação do(s), na psoríase, 343

Cerebelo, 232

Cérebro, barreiras encefálicas, 248-249, 252

Cerume, 284, 359

Cérvice, 651, 652

Cicatrização anormal de feridas, 341

Cicatrização de feridas, 340–342
tecido ósseo, 134

Ciclo ácido cítrico, 81

Ciclo celular, 45–54
análise do, 45
e genes supressores do tumor, 47–49
fases do, 46
na mitose, 49–50
regulação do, 47

Ciclo centrossômico, 45, 46

Ciclo citoplasmático, 45

Ciclo endometrial, 648

Ciclo espermatogenético, 589-591, 608, 609–611
definição do, 610
significado clínico de, 611–612

Ciclo menstrual, 647, 649, 650

Ciclo nuclear, 45, 46

Ciclo ovariano, 635–639
fases do, 635, 645

Ciclo reprodutor do HIV (vírus de imunodeficiência humana), 315

Cílio (cílios), 5, 6
 axonemas do, principais componentes do, 28
 microtúbulos do, 6, 27
 não móvel (imóvel), 6
 primário, 6
 reunião do, componentes do, 6

Cílio primário, 6, 434, 435

Ciliopatias, 6

Cimetidina, 466

Cinesina, 6, 25
 estrutura dos microtúbulos, 28–29
 no transporte axonal, 29-30, 233–234
 no transporte dentro do melanócito, 349
 nos cílios e nos flagelos, 27–28

Cinetócoro, 26, 27

Circulação êntero-hepática, 527, 528

Circulação periférica, 365

Circulação porta hipotálamo-hipofisária, 534–535

Circulação pulmonar, 365

Circulação sanguínea fetal, 668

Cirrose, 521–523

Cisterna, 69–70

Cisto de Naboth, 651

Citocalasinas, 24

Citocromo *c*, na apoptose, 104–105

Citomembranas, 63–69
da membrana plasmática, 63–67
do aparelho de Golgi, 69–80
do retículo endoplasmático, 67–69
e endocitose mediada pelo receptor, 77, 79

Citoquímica, para localização do ácido nucleico, 42

Citosina CXC, 340–341

Citosina tímica estromal, linfopoetina, 324, 325

Citosina(s), 92, 121
hematopoética, 185–186
produção de fatores citolíticos (citotóxica)
produção pelo macrófago de, 120

Citosinas pró-inflamatórias, 12, 522

Classe I e classe II MHC. *See* Complexo principal da histocompatibilidade.

Claudina(s), 13, 14, 15, 16
na epiderme, 345
nas junções oclusivas dos enterócitos, 485–486
nos axônios, 239

CLIP-170, 25

Clitóris, 653, 655

Clone de diferenciação (CD), 307

Coágulo(s) sanguíneo(s), na cura da ferida, 340–341

Cóclea, 291–296
estruturas da, 292
órgão de Corti da, 293–296

Cofilina, 24

Coilócitos, 653, 654

Colagenase(s), 124
secreção da, pelas células sinoviais (sinoviócitos), 165–166

Cólageno(s), 20
características do, 116
distribuição do, 114
na cartilagem, 128–129
na membrana basal, 122–123
no osso, 134-136, 137
precursores do, 114
tipos de, 11, 114

Colágeno fibrilar, 114, 116

Colágeno não fibrilar, 114, 115

Colágeno tipo I, 452

Colágeno tipo IV, 11, 19, 423

Colangíolo(s), 516, 518

Colcemida, 27–28

Colchicina, 27-28, 29

Colecistocinina (CCK), 471
e liberação de zimogênio, 512
papel da, na digestão, 484, 528

Colelitíase, 529

Colestase, 529

Colesterol, 527–528
absorção mediada do receptor da, 77, 79
na membrana plasmática, 64–65
síntese de hormônios esteroides da, 89-90, 569-572, 573, 605, 607

Colite ulcerativa, 491–492

Colo, capacidade absortiva do, 493

Coloração de Golgi, do neurônio, 255, 256

Coloração de Nissl, 255

Coloração em prata, da célula de Purkinje, 255, 256

Coloração hematoxilina-eosina (H&E), 537

Coloração tricrômica, 537

Colorações para mielina, 255, 256

Compartimento adluminal, 598–599

Compartimento apical, da célula secretora, 68

Compartimento subosteoclástico, 141, 142

Compensação de dosagem, 40, 41

Complexo afadina-nectina, 15, 16, 21

Complexo associado à distrofina, 213–215

Complexo bilirrubina-albumina, 526

Complexo da glicoproteína IX fator, 1b
 deficiência, 177–178

Complexo de ataque à membrana, do sistema complemento, 315-316, 318

Complexo de catenina, 8, 9, 16, 21

Complexo de troponina, 206–208

Complexo do anel de tubulina gama (γ), 26-27, 45

Complexo do hormônio neurofisina, 544, 546, 547–548

Complexo principal da histocompatibilidade (MHC), 119
 e correceptores CD4 e CD8, 308–309
 e implantação do zigoto, 663–664
 e resposta imune adaptativa, 309

na resposta imunológica, 307, 308

Complexo proteico de transporte, 30

Complexo receptor da célula T, 307–308

Complexo receptor do antígeno de célula (linfócito) B, 306–307

Complexo sinalizador celular indutor da morte (DISC), 102, 103

Complexo sinaptonêmico, 598

Complexo telomerase, 51

Complexos citocrômicos, mitocondriais, 82

Complexos juncionais, 1, 5, 8
dos eritrócitos, 166

Componente adeno-hipofisário hipotalâmico, 533

Componente protetor de mucosa gástrica, 466–468

Concentração de Ca2+
na contração muscular cardíaca, 221, 223
na contração muscular esquelética, 212–216
no estímulo das células capilares, 296–297
regulação da, 561

Concentração de íons cálcio intracelular. *Veja entradas de* Ca_{2+}.

Condensação nuclear, 602, 603

Condição herdada. *Veja* entradas família; entradas hereditária.

Condroblasto(s), 114, 115, 128

Condrócito(s)
difusão dos nutrientes para, 132
e matrizes circundantes, 128–129

Condrogênese, 121, 123, 130

Condução saltatória, 236

Cones, 273–275

Conexina(s), 16–18
e mutações genéticas, 18
na comunicação celular do ovócito/célula da granulosa, 640
nas células de Schwann, 237, 239
no estímulo da célula capilar, 297, 298

Conexões, 14, 16–18

Conjuntiva, 281–283

Conjuntivite, 283

Contagem eritrocitária, 168

Conteúdo do DNA, medição do, 45

Contração do músculo esquelético
concentração do íon de cálcio na, 212–216
fuso neuromuscular na, 216–218
geração de energia na, 209–210
sinal de despolarização na, 210

Coração, 365–367
sistema gerador/condutor do, 366–367

Corantes ácidos (aniônicos), 45

Corantes básicos (catiônicos), 45, 256

Cordão umbilical, 665, 667

Cordas vocais, 391

Cordões de Billroth, 329

Cordões sexuais, primários e secundários, 633

Cordões testiculares, 619

Coriocarcinoma, 672

Córion frondoso, 666, 668

Córion liso, 666, 668

Córnea, 261–264

Coroide ou Corioide, 259–260
 epitélio da, 229, 245–247
 estrutura da, 264–265

Corpo ciliar, 264, 266, 271

Corpo lúteo, 641
 regulação hormonal do, 641–644

Corpo(s) de Nissl, 230, 251

Corpo(s) residual(is), 78, 591

Corpora arenacea (areia cerebral), 549, 551

Corpos (corpúsculos) basais, 45
 microtúbulos desenvolvidos dos, 27
 estruturas desenvolvidas dos, 5–6

Corpos apoptóticos, 102

Corpos de Cajal, 51

Corpos de Herring, 545, 546, 547

Corpos densos, 224

Corpos lamelares, 344–345
 nas células alveolares do tipo II, 405, 406

Corpos polares, 598

Corpus albicans, 641, 644

Corpúsculo de Barr, 40
 em baqueta, no neutrófilo, 41

Corpúsculo de Malpighi, 417, 420–423

Corpúsculo de Meissner, receptor nervoso, 353, 354

Corpúsculo de Pacini, 353, 354

Corpúsculo renal, 417, 419, 420–423
 anatomia do, 421
 como barreira de filtração glomerular, 423
 na microscopia leve e eletrônica, 422
 patologia do, na glomerulonefite, 428
 significado clínico de, 423–426

Corpúsculos de Call-Exner, 638

Corpúsculos tímicos, de Hassall, 325, 326

Correceptores CD4 e CD8 na, 308, 309
 aumentados, no tratamento do câncer, 333–335
 significado clínico de, 313–318

Correceptores de CD4,
 na resposta imunológica, 308-309, 310

Correceptores de CD8,
 na resposta imunológica, 308-309, 310

Córtex cerebral, camadas do, 232

Córtex da suprarrenal, 567, 569
 histologia do, 568
 síntese de hormônios esteroides no, 569–572
 tumores do, 576

Corticotrofina, 542–543

Cortisol, síntese do, 569, 571-572, 573

Craniorraquisquise, 242

Creatina quinase
 como marcador da necrose miocárdica, 223

na contração muscular esquelética, 205-206, 212-213, 215

Crescimento aposicional, 128, 131

Crescimento celular dependente da densidade, 101

Crescimento celular maligno, 101

Crescimento intersticial, 128, 130

Crescimento ósseo, 161–162

Cretinismo, 560

Criptorquidismo, 604

Crista ampular, 288–289

Crista dérmica, 339

Crista epidérmica, 339

Cristalinas, 270–271

Cromátides, interação na meiose, 598

Cromatina, 36, 38–39
estrutura da, 41
modificação epigenética da, 610, 611–612

Cromatólise, 251

Cromófilas acidófilas, 535–536
hormônios secretados por, 537–540
identificação imuno-histoquímica de, 537

Cromófilas basófilas
e acidófilas, 45

Cromossomo(s) X
desativação do, 40, 41
extra, 619

Cromossomo Y, região de determinação sexual do, 618, 633

Cromossomos, cariótipo humano, 54

Cromossomos sexuais, 54

Cúpula, 290

Curare, efeitos do, 211–212

D

Decídua, 663-664, 665–666
 regiões da, 666, 668

Defeitos do tubo neural, 229

Defeitos esqueléticos, mutações genéticas da conexina na, 18

Defensinas, 489
 produção de, no intestino delgado, 491

Deficiência da 5 α-redutase, 620

Deficiência da vitamina B12, 199, 242

Deficiência de surfactante, 409

Deficiência do iodeto, dietética, 555

Deficiência ovariana, 634–635

Deficiência surfactante pulmonar, 409

Deficiências da vitamina D, 567

Deficiências na adesão de leucócitos, 176–177

Degeneração hepatolenticular, doença de Wilson, 521

Degeneração retiniana, 29

Deglutição, mecanismo de, 460

Degranulação, 120

De-hidroepiandrosterona (DHEA), 567, 569, 572, 573, 607

Dendritos, 229-230, 232, 255

Denosumab (Amgen), inibição das RANKL por, 144, 146

Dente(s), 447–451
 anatomia do, 449

desenvolvimento do, 449–453
estágios do, 450
histologia do, 449

Dentina, 451, 452

Dependência de Ca2+,
nas moléculas de adesão celular, 8, 216

Derme, 339, 351–354

Derme papilar, 351–352

Derme reticular, 18-19, 351–352
fibras de colágeno na, 114

Derrame, 379

Desacetilação das histonas, 611–612

Desenvolvimento da célula B na, 306–307
compartimentos hematopoéticos na, 180, 182
estrutura e vascularização da, 183, 184

Desintegrina, 13

Desmielinização hereditária, 241

Desmielinização induzida viral, 242

Desmielinização segmentar, 252–253

Desmina, 34, 208, 209

Desmineralização óssea, 140–142

Desmocolinas, 14, 15–17

Desmogleínas, 14, 15–17

Desmoplaquina, 15–17

Desmosina, 117

Desmossoma em cinturão, 14, 16, 21

Desmossomas, 14-15, 16-17, 21

Desmossomo(s), 14-15, 668
 da epiderme, 340, 347

Desvio luteoplacentário, 674

Desvios arteriovenosos, 373

Diabete insípido, 437, 548

Diabete melito, 437
 formas clínicas de, 582, 583

Diabete melito neonatal, 582

Diabete melito tipo, 1, 582, 583

Diabete melito tipo, 2, 582, 583

Diáfise, crescimento ósseo na, 161–162

Diagnóstico citopatológico, 653, 654

Diagnóstico da citopatologia, 653, 654

Diapedese, 21, 168, 374

Diferenciação apical, 5–7

Difusão facilitada, 67

Difusão passiva, 67

Di-hidrotestosterona (DHT), 606, 620, 625
 papel na hiperplasia prostática, 626–627

Dímero homofílico-*cis*, 8

Dímeros de tubulina, 25

Dinamina, 73, 77

Dineína, 6, 25

microtúbulos fundamentados, 28–29
no transporte axonal, 29-30, 233–234
no transporte axonemal, 28
nos cílios e nos flagelos, 27–28
DISC (complexo sinalizador celular indutor da morte), 102, 103
Disceratose congênita, 51
Discinesia ciliar respiratória, 29
Disco de Merkel, 353
Disco óptico, 259-260, 275, 280–281
Discos intercalares, 219
Discos Z, 208
dos cardiomiócitos, 219–220
Disfagia, 460
Disfunção erétil, 630
Disgenesia gonadal XY, 618
Dislipidemia, 128
Displasia campomélica, 132
Displasia cleidocranial, 140
Displasia dentinária, 452–453
coronal, 452–453
Displasia ectodérmica, gene *nectina-1* na, 14
Displasia esquelética de Greenberg, 39
Disquerina (DKC1), 50
Distrofia(s) muscular(es)
defeitos da contração muscular na, 213–216
laminopatias na, 19, 36

Distrofia muscular da cintura do membro, 36

Distrofia muscular de Duchenne, 213, 215

Distrofia muscular de Emery-Dreifuss, 36, 39

Distrofias da placa da unha, 361

α-Distroglicano, 11

Distúrbios cardíacos, herdados, 17

Distúrbios cutâneos, herdados, 17

Distúrbios da transmissão neuromuscular, 211–212

Distúrbios de armazenamento lisossomal, 79, 80

Distúrbios de ceratinização, 347

Distúrbios do envelope celular cornificado, distúrbio de diferenciação epidérmica, 345

Distúrbios no vaso linfático, 377

Diurese osmótica, 437

Diuréticos de alça, 441–442

Diuréticos osmóticos, 441–442

Diuréticos, e efeitos nos rins, 441–442

DNAase ativado na caspase (CAD), 102, 103

DNES (sistema neuroendócrino difuso), 469–471

Doença cardíaca isquêmica, 379

Doença da úlcera péptica, 456–457

Doença de Addison, 544, 577

Doença de Albers-Schöberg, 164

Doença de Alzheimer, 242–244

Doença de Crigler-Najjar, 529

Doença de Crohn, 491–492

Doença de Cushing, 543-544, 576

Doença de Gaucher, 79

Doença de Graves, 542, 559, 560

Doença de Hansen, 350–351

Doença de Hashimoto, tireoidite autoimune, 542, 560–561

Doença de Huntington (coreia, doença neurodegenerativa), 105, 244

Doença de Marfan, 118, 369

Doença de Ménière, 291

Doença de Naxos, 17

Doença de Niemann-Pick, 79

Doença de Parkinson, 244

Doença de Pelizaeus-Merzbacher, 239

Doença de Tay-Sachs, 79

Doença de von Willebrand, 177–178

Doença de Wilson, 521

Doença dentária de Charcot-Marie-Tooth (CMT), 18, 36, 239

Doença hemolítica do recém-nascido, 167

Doença hepática crônica, citocinas na, 521-522, 523

Doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), 396–399

Doença renal policística, 29

Doença renal policística autossômica, 434, 435

Doença trofoblástica gestacional, 672, 673

Doenças autoimunes,

defeitos do sistema imunológico nas, 306, 323
Doenças com bolhas, patologia das, 36, 350, 351
Doenças de imunodeficiência hereditárias, 323, 324
Doenças desmielinizantes, 241–242
Doenças glomerulares, 426
Doenças intestinais inflamatórias, 491–492
Doenças neurodegenerativas, 242–244
provocadas pela ativação da caspase, 105
Doenças ósseas, hereditárias e degenerativas, 163–164
Doenças vasculares, cutâneas, 352
Domínio (polo) basal, 5
Domínio basolateral, da membrana plasmática, 5, 65
Domínio catalítico, 32–33
Domínio da cauda, 33
Domínio da desintegrina, 11, 13
Domínio da metaloprotease, 11, 13
Domínio da proteína Fas associada com a morte (FADD), 103
Domínio de recrutamento da caspase (CARD), 104
Domínio do bastonete, 33
Domínio efetor da surdez (DED), 104
Domínio extracelular, 11, 13, 304
Domínio intracelular, 11, 13, 304
Domínio lateral, 5
Domínio ou polo apical, da membrana plasmática, 5, 65

diferenciação do, nos epitélios, 5–7

Domínio regulador, 32–33

Domínio SH2, 93, 98–99

Dopamina, 92, 573, 575

Drenagem linfática pulmonar, macrófagos e, 406

Drogas antimitóticas, 27–28

Drogas antitireoidianas, 560

Ducto alveolar,
pulmonar, 394, 396

Ducto de Wirsung, 509

Ducto do epidídimo, 623

Ductos (canais) deferentes, 587, 620, 623

Ductos (dúctulos) eferentes, 621–622

Ductos biliares, 516

Ductos ejaculadores, 624, 625

Duodeno, 475
histologia do, 80, 479

Ducto estriado, 504, 505, 506

Ducto excretor de glândula salivar, 60–61

Ducto intercalar, 504, 505, 506, 509

Ducto interlobar, 504, 505

Ducto intralobar, 504, 505

Ducto intralobular, 504, 505

Ducto lobar, 504

Ducto torácico, 376

Ductos biliares hepáticos, 515

Ductos de Müller, 634

Ductos lactíferos, 675, 676, 678

E

E-Caderina, 8, 350–351

Edema, 376–377

Edema cerebral, 249

Edema de Reinke, 391

Edema pulmonar, 407–409

Edema pulmonar cardiogênico, 407–409

Edema pulmonar hidrostático, 407–409

Efeito diabetogênico, 674

Efeitos lipolíticos, 127

Efeitos pleiotrópicos, 99

Efetores pró-inflamatórios, na artrite reumatoide, 165–166

Eicosanoides, 92

Elastase e patogênese do enfisema, 398–399

Elementos citoesqueléticos, 22–35
- centrossomas como, 25–27
- filamentos intermediários como, 33–36
- funções dos, 22
- microfilamentos como, 22-25, 30–33
- microtúbulos como, 25–29
- nucleares, 36–44

Eliminação de ectodomínio, 12, 13

Eliptocitose, 166, 170

Emerina, 46

mutações genéticas da, 39

Encefalinas, 91–92

Encefalopatia da bilirrubina, 529

Encurtamento do telômero, 101

Endocárdio, 366

Endocitose, 78, 80
mediada do receptor, 77, 79

Endolinfa, e perilinfa, 291, 294

Endométrio, 647
pré-menstrual, 649
significado clínico de, 649–650
vascularização do, 649

Endometriose, 649–650

Endoneuro, 252, 253

Endorfinas, 91–92

Endossoma, 77

Endósteo, 136–137

Endotelina, 1, 378

Endotélio alveolar,
pulmonar, 405

Endotélio vascular
funções do, 378–379
significado clínico de, 379–380

Endotélio, 1, 2, 21

Enfisema, 396–399
pulmonares e tipos de, 394, 397–399

Entactina, 11, 20

Enterócitos (células absortivas intestinais), 480-483, 487
barreira protetora formada por, 485-486, 490
do intestino grosso, 494–495

Envelhecimento, 50-51, 101

Envoltório nuclear, e complexo do poro nuclear, 36-38, 39, 42
durante o ciclo celular, 45–48
localização do ácido nucleico no, 42, 44
quebra do, 45-47, 48

Enzima conversora de angiotensina (ACE, ECA), 405, 439, 569

Enzimas de reparo do DNA, clivagem da caspase das, 102, 104

Eosina, 45

Eosinófilos, 173, 187

Epêndima, 245, 246

Epiderme, 339–351
camada de permeabilidade da, 345
camadas (estratos) da, 340, 341
cicatrização de feridas na, 340–342
componentes da, 339–340
migração celular para, 342
psoríase na, 342–344

Epidermólise bolhosa simples, 34, 36, 38, 347

Epidídimo, 587, 622–623
esterocílios do, 3, 4, 7,
meio de transporte de espermatozoides, 621–622

Epífise(s), 134, 154

Epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rompidas, 84–85

Epinefrina, 92, 95, 573–574
receptores para, 575

Epineuro, 252, 253

Epitélio(s), 1–58
classificação do, 1–5
contratilidade e transporte no, 20–22
diferenciação apical no, 5–7
elementos citoesqueléticos no, 22–36
elementos nucleares celulares no, 36–44
interação celular do, 20–35
junções celulares do, 12-18, 33–35
membrana basal do, 18–20
moléculas de adesão celular do, 7–11
polaridade do, 1, 3, 5, 13
principais características e funções do, 1
resumo dos conceitos essenciais do, 55–57
síntese de colágeno no, 114

Epitélio alveolar,
manutenção e reparo do, 407
pulmonar, 396

Epitélio associado ao folículo (FAE), 487

Epitélio ceratinizado pavimentoso, 387
do tecido labial, 445

Epitélio ceratinizado, 1, 3

Epitélio ciliar, 267

Epitélio cilíndrico (colunar)
estratificado, 1
simples, 1, 2
pseudostratificado ciliado, 3, 4

Epitélio cilíndrico pseudoestratificado, ciliado, com células caliciformes, 388, 391, 395

Epitélio colunar pseudoestratificado, 3, 4, 389
ciliado, 387, 391, 621

Epitélio cúbico
ciliado, 395
estratificado, 1
simples, 1, 2

Epitélio de transição (urotélio), 3, 4, 435

Epitélio escamoso ou pavimentoso simples, 1, 2
estratificado, 1, 3

Epitélio estratificado pavimentoso do canal anal, 496, 497
da cavidade oral, 445
da epiderme, 339–340
do esôfago, 457
respiratório, 391

Epitélio estratificado pavimentoso não ceratinizado, 3, 389
da língua, 446–447

Epitélio folicular da tireoide, 555–556

Epitélio olfatório, 389, 390
canais iônicos no, 95

Epitélio pigmentado, da retina, 272–277

Epitélio pseudoestratificado, 3

Epitélio seminífero, 587-589, 591, 594
compartimentos do, 592
espermatogônia do, 591, 593
formação da espermátide no, 598–602
histologia do, 588-589, 591
identificação das células do, 593

meiose e formação do espermatócito no, 595–598

Epitélio simples, 1, 2

Epitélios estratificados, 1, 3

Eponíquio, 361

Equilíbrio acidobásico, nos
alvéolos pulmonares, 405

Equilíbrio de energia, distúrbios do, 128

Equilíbrio dinâmico entre polimerização e despolimerização de actina, 23–24

Equimose, 353

Ereção do pênis, mecanismo da, 629

Ergastoplasma (REG no músculo esquelético), 68

Eritroblastose fetal, 167, 171, 525, 673

Eritrócitos, 169-171. *See also* Glóbulos vermelhos.
anormalidades da hemoglobina nos, 170–171
anormalidades no citoesqueleto dos, 170–171
fetais, anormalidades dos, 171
membrana dos, 170

Eritrócitos macrocríticos, 465

Eritrodermia ictiosiforme congênita, 347

Eritropoese, 186, 188, 189, 435

Eritropoetina, 185, 187

Esclera, 261–264

Esclerose lateral amiotrófica, 105, 242

Esclerose múltipla, 241

Escorbuto, 114

E-Selectina, 9–10

Esferocitose hereditária, 166

Esferocitose, 166, 170

Esférulas do bastonete, 277–279

Esfíncter de Oddi, 480, 509, 528

Esfíncter pilórico, 472

Esfíncteres anais, 496

Esfingolipídios, degradação deficiente dos, 79

Esfingomielina, 64–65
 síntese da, 71

Esmalte, 451, 452, 453

Esofagite de refluxo, 460

Esôfago, 454, 457–460
 significado clínico de, 460
 histologia do, 458–460

Espaço aéreo, pulmonar, 406–407

Espaço de Disse, 516, 518, 519, 520
 células perissinusoidais no, 522–523

Espaço de Mall, 516, 520

Espaço de Reinke, 390, 391

Espaço endolinfático, 287

Espaço perilinfático, 287

Espaço porta, 515

Espaço urinário, 420

Espaços aéreos, 396–397

gene *aire*, fator de transcrição, 323

Espectrina, 23, 166
isoforma intestinal da, 482

Espermátides, desenvolvimento das, 598–602

Espermatócito(s), 595–598
primário, 598

Espermatogênese, 587–603
afetando as condições patológicas, 604–607
conceitos essenciais da, 613–615
mapeamento dos conceitos da, 613

Espermatogônia, 591, 593
tipos de, 592, 593

Espermatogônia tipo B, meiose na, 595–598

Espermatozoides
estrutura dos, 602, 603
maturação e capacitação dos, 659–661
motilidade dos, 603
via de transporte nos, 620-624, 631–632

Espermiação, 590, 591, 608

Espermiogênese, 589, 590, 598, 599–600
compleição da, 603
desenvolvimento defectivo da cauda na, 29
desenvolvimento espermátide na, 598–602
espermatócitos e meiose na, 595–598

Espinha bífida, 242

Esplenomegalia, 333

Espongiócitos, 569, 570

Estatmina/Op18, 25

Esteato-hepática alcoólica, 521–522

Esteato-hepatite, 521–522

Esteatorreia, 513

Esteatose, 128

Estereocílios(s), 3, 4, 5, 7
 das células ciliadas da orelha interna (do ouvido interno), 25, 289–291
 do epidídimo, 621

Ésteres de forbol, 96

Esteroides sexuais, 89–91

Esteroidogênese, 68

Estômago, 454, 461–472
 células gastroenteroendócrinas do, 469–471
 células parietais e secreções acídas do, 465–469
 funções do, 464–465
 glândulas do, 59, 460, 461, 464
 microvasculatura do, 455–456
 motilidade do, 472
 mucoso, submucoso e muscular do, 471–472
 pilórico, 470, 471
 regiões do, 460, 462, 470
 rugas do, 459, 462, 464
 tubular, 460, 464

Estradiol, 90, 639, 641
 e ciclo endometrial, 648

Estrato basal, 340

Estrato córneo, 340, 345, 346

Estrato de Malpighi, 340

Estrato espinhoso, 340, 344, 346

Estrato granuloso, 344-345, 346

Estrato lúcido, 340, 345, 346

Estresse genotóxico, 53

Estria vascular, 297–298

Estridor, 391

Estrógeno(s), 641, 652, 653, 675
 no corpo lúteo, 649
 no desenvolvimento da glândula mamária, 676
 síntese do, 641

Estroma (tecido conjuntivo de suporte), 111
 do olho, 262

Estromelisinas, 124

Estruturas contráteis, intracelulares, 30–33

Etapa de mórula, 661, 663

Eucromatina, 39, 42

Exame de Papanicolaou, 652, 653

Exocitose, 63, 72-73, 80, 484

Exoftalmo, 559, 560

Exteroceptores, 352, 354

Extravasamento, 9, 12

Extremidade dos pés, astrocíticas, 234–235

Extremidades nervosas, livres e peritriquiais, 353, 354, 356

F

FACS (separador celular ativado por fluorescência), 45

$FADH_2$ (flavina adenina dinucleotídeo), 81, 82

Fagócitos
 absorção do patógeno pelos, 305
 complemento de ativação e patógeno de destruição pelos, 315–318

Fagocitose, 78

Fagossomos livres de clatrina, 80

Faloidina, 24

Família vitelogenina 1 (Vg1), 89

Fáscia superficial, 355

Fascículo (feixes), dos neurônios, 231

Fascículos, das células musculares, 203

Fase folicular, do ciclo ovariano, 635–637

Fase lútea, 641–644

Fase ovulatória, 641

Fase S, 45

Fases do ciclo celular, 45, 46

Fator ativador da protease apoptótico, 1
 (Apaf-1), 103, 104

Fator da célula-tronco, 196–197
 no desenvolvimento gonadal, 618
 no desenvolvimento melanócito, 347–348

Fator de crescimento derivado da palqueta (PDGF), 92
 na regulação do ciclo celular, 47

Fator de crescimento do fibroblasto (FGF)
na regulação do ciclo celular, 47
na sinalização celular parácrina, 89
no desenvolvimento do dente, 449–450
no desenvolvimento do ouvido interno, 286, 287

Fator de crescimento endotelial glomerular, 423

Fator de crescimento endotelial vascular, (VEGF) na angiogênese, 381–383

Fator de crescimento nervoso (NGF), 92

Fator de crescimento para ceratinócito, 341
célula(s)-tronco para ceratinócito(s), 356
via migratória do, 353

Fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), estímulo do, pelo hormônio de crescimento, 537–538

Fator de crescimento transformador ² (TGF-²), 89, 140
atividade sinalizadora do, 93

Fator de diferenciação do crescimento (GDF), 640

Fator de necrose do tumor ± (TNF-±), 12, 13, 245
e secreção de leptina, 128
macrófago, 120
na lesão do fígado, 522
no intestino delgado, 485, 489, 491
produção das células T CD4 e, 165–166

Fator de ribosilação do ADP (ARF), 75–76

Fator de transcrição associado à microftalmia, 350, 500

Fator de transcrição Sox9, 132

Fator de von Willebrand, 177–178

Fator do tecido pró-coagulante, 379

Fator estimulador da colônia de macrófagos (M-CSF), 137
na osteoclastogênese, 142-144, 563

Fator indutor de apoptose (AIF), 104, 105

Fator intrínseco, 465

Fator natriurético atrial, 367

Fator nuclear capa B (NF-ºB), via do fator de transcrição do, 96, 97, 304

Fator quimiotático para eosinófilo, 37

Fator reumatoide, 165–166

Fator semelhante ao fator de crescimento epidérmico
ligado à heparina, 663

Fator(es) de crescimento, 91–92
expressão de, 107
produzido pelos osteoblastos, 139–140

Fator(es) de necrose do tumor (TNF), 103, 143–144
receptor 1 para, 12

Fator(es) de transcrição, 47–48

Fatores de crescimento epidérmicos (EGFs), 92
ligantes dos, 12, 13
na cicatrização de feridas, 341–342

Fatores de crescimento hematopoéticos, 185-186, 193, 195

Fatores de transcrição nuclear, 107

Fatores derivados do ovócito, 640

Fatores estimulantes da colônia, 185
e interleucinas, 193–195

Fatores reguladores miogênicos (MRFs), 216

Febre do feno, 120

Feedback negativo, 607, 609

Feedback (via de retorno) e sinalização celular, 89-90, 91

Feixes ciliados, 294–296
 organização molecular dos, 296

Feixes de colágeno, 112, 116

Fenda labial/palato, genes *nectina-1* na, 14

Fenda sináptica, 210-211, 231

Fenômeno de Raynaud, 379

Feocromocitoma, 577

Ferritina, 198

Fertilização, 659-661, 663, 682
 in vitro, 661
 papel do espermatozoide na, 603
 três principais eventos durante, 660

Fertilidade, masculina e feminina, 540-541, 650

Fibra em cadeia nuclear, 217–218

Fibra em saco nuclear, 217–218

Fibra(s) elástica(s), 112
 do tecido brônquico, 396–397
 patologia das, 118
 precursores das, 114
 síntese das, 116–118

Fibras argirófilas, 113

Fibras de colágeno, 112, 116

Fibras de Purkinje, 221, 366, 367
 e fibras do músculo cardíaco, diferença entre, 367

Fibras de Sharpey, 136–137

Fibras extrafusais, 216–218

Fibras intrafusais, 216–218

Fibras musculares cardíacas,
e fibras de Purkinje, diferença entre, 367

Fibras musculares, 203-208. *See also* Células do músculo esquelético.

Fibras reticulares, 330-331, 332

Fibras ventriculares, de Purkinje do, 366, 367

Fibrilarina, 40, 41

Fibrilina-1, síntese defeituosa da, 118

Fibrina, 20

Fibroadenoma, 681

Fibroblasto(s)
das vilosidades coriônicas, 668
do tecido conjuntivo, 112, 114, 115, 116–117
do tecido pulmonar, 405

Fibrocartilagem, 132, 133

Fibrodisplasia ossificante progressiva (FOP), 164

Fibrogênese, 522–523

Fibronectina, 11
estrutura da, 20
na membrana basal, 18-20, 122–123

Fibrose cística, 402–403
glândulas sudoríparas na, 359–360
pancreatite aguda na, 513
patologia da, 401–402

Fibrose pulmonar idiopática, 51

Fígado, 60, 509–510
armazenamento de doenças do, 520–521
espaço porta e os ductos biliares do, 515
hepatócito do, 517, 518, 519–520
lóbulos do, 514, 515-517, 519
metabolismo alcoólico no, 521–522
metabolismo de bilirrubina no, 525–527
secreção biliar no, 523–525

Fígado gorduroso (esteatose hepática), 521–522

Filagrina(s), 34, 345, 346

Filamentos de actina, 22–25
e miosina nas estruturas contráteis, 30-33, 204-209, 223–224
e motores musculares, 22–25
nas zônulas aderentes, 14, 15, 16, 21
nos microvilos, 482–483
ramificados e não ramificados, 25
transporte de carga, 71–72

Filamentos de ancoragem, 36, 37

Filamentos de ceratina, reunião anormal dos, 36

Filamentos gliais, 234

Filamentos intermediários, 33–36
citoceratina nos, 482
dos neurônios, 231
e doenças bolhosas, 36
e ligação aos hemidesmossomos, 36
estrutura do, 33, 35
mácula *adherens* ou desmossoma, 14-15, 16–17
no músculo liso, 223–224

principal função da, 34
tipos de, 34–35

Filaríase, 377

Filensina, 270–271

Fimbrina, 25, 482

Fístulas, intestinais, 492

Flagelo(s)
axonema do, 5, 27
componentes axonemais do, 28
do espermatozoide, 600–601
microtúbulos do, 27

Flavina adenina dinucleotídeo ($FADH_2$), 81, 82

Fluorescência induzida, dos neurônios adrenérgicos, 255

Fluxo biliar, direção do, 516

Fluxo linfático
dinâmica do, 376
e migração da célula dendrítica, 320
significado clínico de, 376–377

Fluxo uveoescleral, 269

Folículo antral, de Graaf, 637, 638–639

Folículo(s) da tireoide, 555
células C do, 555, 556, 564–566
estrutura do, 557

Foliculogênese, 541, 639–641

Folículos atrésicos, 640, 641

Folículos linfoides, 318, 319
baço como, 328–333

estrutura do, 321
linfonodos como, 318–322
no intestino grosso, 494–496
órgão(s) linfoide(s), 318–333
timo como, 322–328

Folículos pilosos, 352, 355
células-tronco para ceratinócitos e, 353, 356

Folículos primários, 635–636

Folículos secundários, 636–637

Formação da hemoglobina, 198–199

Formação da urina, e excreção, 439, 440

Formação do tubo neural, 227

Formação do tumor, 101, 106–107
quebra da membrana basal na, 124, 125

Formação óssea. *See* Osteogênese/Ossificação

Formina(s), 23, 25, 482

Fosfatase de tirosina, 93

Fosfatidilcolina, 64–65

Fosfatidiletanolamina, 64

Fosfatidilinositol, 64, 96

Fosfatidilserina, 64

Fosfato de cálcio,
na matriz óssea, 137

Fosfato de creatina, na contração do músculo esquelético, 209–210

Fosfatúria, 564

Fosfolamban, 221

Fosfolipídios do tecido cerebral, 85

Fosforilação
das lâminas, 46
dos filamentos intermediários, 33
pela quinase de cadeia leve de miosina, 32-33, 224

Fosforilação dependente do cálcio,
da miosina, 32-33, 224

Fosforilação oxidativa, 81–82

Fotorreceptores, 273-275, 277–279

Fóvea central, 275, 279, 280–281

Fucsina acidobásica e hematoxilina, 537

Função erétil, 629

Funículo (cordão) espermático, 587, 623

Fusão vesicular, 76

Fuso mitótico, 26, 27, 49–50

Fuso neuromuscular, 216–218

G

GAGs (glicosaminoglicanos), 123

Galactorreia, 540

Gametogênese, 611–612

Gânglio(s), 231, 253–255
 somático (sensitivo) e simpático (motor), 253, 254

Gânglios sensoriais, 253
 aurais, 283-301. *See also* Orelha
 olfatórios, 387–389
 órgãos sensoriais
 tegumentar, 352, 354–355
 visuais, 252-282. *See also* Olho

Gastrina, 466, 470
 papel das, na digestão, 484
 secreção de, no pâncreas, 578, 581

Gastrinomas, 471

Gastrite autoimune, 465

Gastrite gástrica, crônica, 466–469

Gelatina de Wharton. *See* Tecido conjuntivo embrionário.

Gelatinases, 124

Gelsolina, 24

Gene *Cbfa1/Runx2*, 140

Gene *c-kit*, 298

Gene da *alfa-1* ($\pm_1$) *antitripsina*, 398

Gene da ±-1-antitripsina, 398

Gene *Foxn1*, 323

Gene *LMNA*, 35

Gene *LMNB1*, 35

Gene *LMNB2*, 35

Gene *nefrina*, 425

Gene *ob*, 128

Gene *p53*, 49

Gene *Pax-2*, 286–287

Gene PTC (fragmentado), 89

Gene retinoblastoma (Rb), 47–48
 significado clínico de, 48–49

Gene *Sox9*, 99
 no desenvolvimento gonadal, 618

Gene *TP53*, 53–54

Gene *WT-1*, 49

Genes *BRCA*, 681

Genes celulares, 107

Genes de resistência multidroga (*mdr*), 52–54

Genes do fator de transcrição, 99

Genes *mdr* (resistência multidroga), 52-54, 53, 524, 526

Genes relacionas à autofagia (*Atg*), 80

Genes *rRNA*, 41

Genes *src*, 93, 107

Genes supressores do tumor, 47-49, 106
 significado clínico de, 48-49, 107

Genes supressores, 47–49
significado clínico de, 48–49
Genes virais, 107
Gengiva(s), 445
Gestação (gravidez) ectópica, 669
Gestação molar, 672, 673
Gigantismo (em crianças), 538–539
Ginecomastia, 619, 681
Glande do pênis, 630
Glândula composta, organização histológica da, 503
Glândula(s) digestiva(s), 454, 503–532
conceitos essenciais das, 530–532
fígado como, 514–530
glândula salivar como, 504–509
mapeamento dos conceitos da, 530
organização geral da, 505, 506
pâncreas como, 509–514
tipos de, 503–504
Glândula(s) exócrina(s), 59–60
classificação de, 63, 504
ramificada, 60
Glândula(s) parótida(s), 62, 504, 506
histologia das, 507
organização geral das, 505
significado clínico de, 506, 508
Glândula pineal, 548–553
desenvolvimento da, 548–549
histologia da, 549–551

secreções da, 551–552

Glândula pituitária, 533

Glândula próstata, 624
glândulas tubuloalveolares da, 627
significado clínico de, 625–628

Glândula(s) salivar(es), 61, 445, 503
diferenças histológicas entre, 62
disfunção da, 506
ducto do sistema da, 504
funções da, 506
histologia da, 507
organização da, 505
parótide, 504, 506
secreções produzidas pela, 504
significado clínico de, 506, 508

Glândula(s) sublingual(is), 62, 509
histologia da, 507
organização geral da, 505

Glândula submandibular(es), 62, 508
histologia da, 507
organização geral da, 505

Glândula tireoide, 555–561
desenvolvimento da, 555
função da, 555-558, 560
organização histológica da, 555, 556

Glândula(s) tubuloacinar(es) (tubuloalveolar), 59, 60, 61–63
enrolada, 359
intestinal, 459, 480
lacrimal, 282

mamária, 675
ramificada, 504, 509–510
salivar, 504, 506

Glândulas (criptas) intestinais, de Lieberkühn, 476
células epiteliais das, 480
do intestino delgado, 59, 470, 475, 476, 477
do intestino grosso, 492–493

Glândulas acinosas (alveolares), 59, 60, 61-63, 504

Glândulas alveolares. *See* Glândulas acinosas (acinares)

Glândulas apócrinas, 63, 504

Glândulas apócrinas, de Moll, 359

Glândulas areolares, 675

Glândulas bulbouretrais, 625, 629

Glândulas cárdicas do esôfago, 459

Glândulas ceruminosas, 359

Glândulas de Bartholin, 655

Glândulas duodenais, de Brunner, 470, 479, 480

Glândulas endocervicais, 652

Glândulas endócrinas, 59–60

Glândulas endometriais, 647
atividade secretora das, 643–644

Glândulas epiteliais, 59–88
aparelho de Golgi das, 69–80
citomembranas das, 63–69
classificação das, 59–60
conceitos essenciais das, 86–88
desenvolvimento das, 59–60

formas das, 61–63
mecanismos das, 63
mitocôndrias das, 80–85
ramificadas, 60
secretoras, 60–61
simples, 59
tipos de, 63

Glândulas gástricas, 459, 461
células da superfície e do pescoço das, 461, 462
células principais e parietais das, 462, 463
da região cárdica ou do cárdia, 460, 464
funções das, 464–465
regiões anatômicas das, 464

Glândulas holócrinas, 63, 356-357, 504

Glândulas intestinais, de Lieberkühn, 476
células epiteliais das, 480
do intestino delgado, 59, 470, 475, 476, 477
do intestino grosso, 492–493

Glândulas lacrimais, 281, 282, 283

Glândulas mamárias, 356, 675
desenvolvimento das, 675-676, 677
durante a gestação, 676
durante a lactação, 676–679
estrutura das, 676
histologia das, 678
mudanças fibrocísticas nas, 680–681
secreção celular alveolar nas, 679
tumores das, 680

Glândulas merócrinas, 63, 357, 358, 504

Glândulas mistas, 63

Glândulas mucosas, 63, 504
do sistema digestório, 454, 480–491
do sistema respiratório, 391

Glândulas paratireoides, 561–564
desenvolvimento das, 561
organização histológica das, 561–562
significado clínico de, 564

Glândulas parauretrais, de Skene, 655

Glândulas pilóricas, 470, 471

Glândulas sebáceas, 59, 352, 356, 357

Glândulas seromucosas, 395
respiratórias, 391

Glândulas serosas de Ebner, 447

Glândulas serosas, 63, 504
linguais, 447
olfatórias, 389, 390
respiratórias, 391

Glândulas serosas, de Bowman, 389, 390

Glândulas sudoríparas, 59, 352, 357–359
na fibrose cística, 359–360

Glândulas sudoríparas apócrinas, 359

Glândulas sudoríparas écrinas, 357–359

Glândulas sudoríparas modificadas, de Moll, 281, 282

Glândulas suprarrenais, 567–577
córtex das, 567–569
desenvolvimento das, 567

organização histológica das, 568
secreção e funções hormonais da, 567, 569–575
significado clínico de, 576–577
suprimento sanguíneo das, 575–576
Glândulas tarsais, de Meibômio, 281, 282
Glândulas tubulares, 61
Glândulas vestibulares maiores, de Bartholin, 652
Glaucoma, 269
Glia limitante, 248–249
Glicocálice, 65, 482
Glicocorticoides, 90
Glicolipídios, 64–65
Glicoproteína gpIIb/IIIa da plaqueta, 13
Glicoproteínas, 63
síntese das, 114
Glicosaminoglicanos (GAGs), 123
Glicosilação, 71–72
Glicosúria, 437
Glicuronil transferase, 529
Glioblastos, diferenciação dos, 229
Globulina de ligação do hormônio sexual (SHBG), 606
Glóbulos, 165–166
eritrócito, 165–167
leucócito, 172–177
Glomerulonefrite membranoproliferativa, 426, 427

Glomerulonefrite membranosa, 426

Glomerulonefrite progressiva, 425

Glomerulonefrite proliferativa aguda, 426, 428

Glomerulonefrite rapidamente progressiva, 425, 426, 428

Glomérulos, 417
 componentes dos, 423

Glomus ou corpo glômico ou aparelho glômico, 352

Glucagon, 90, 91–92

Glutamato, 92

GMPc (monofosfato de guanosina cíclico)
 via sinalizadora, 95, 276, 400, 630

Gônadas
 desenvolvimento das, 617–618
 diferenciação das, masculinas ou femininas, 618, 633

Gonadotrofina(s), 540–541

Gonadotrofina coriônica, 674

Gonadotrofina coriônica humana (hCG), 641, 663

Gordura. Ácidos graxos. *See* Tecido adiposo.

Gordura branca, 124, 126
 principal função da, 126–127

Gotículas de coloide, tireoide, 560

Granulócitos, 172–174
 desenvolvimento dos, 186

Grânulos citoplasmáticos, 120-121, 168
 dos agranulócitos, 170–173
 dos granulócitos, 168–170

Grânulos citoplásmicos específicos (secundário), 168

Grânulos de Birbeck, 350

Grânulos de melanina, 346

Grânulos de querato hialina, 344–345

Grânulos de zimogênio, 464, 509, 510, 512

Grelina, 471

Grupamento lipídico, 64, 223

GTPase, 38

Gubernáculo, 604, 619

Gusducina, 448

H

Hanseníase (lepra), 350–351

Helicotrema, 293

Hemangioblastos, 179–180

Hematopoese, 152, 179–199
 conceitos essenciais da, 196-197, 200–201
 fatores de crescimento na, 185–186
 formação de plaquetas na, 194
 linhagem eritroide ou eritrocítica na, 186
 linhagem mieloide na, 186–194
 mapeamento dos conceitos da, 199
 na medula óssea, 180, 182
 populações celulares na, 182, 185
 transferrina e metabólitos do ferro na, 198–199

Hematose (troca gasosa no alvéolo pulmonar), 405

Hematúria, 425
 familiar benigna, 425

Hemidesmossomos(s), 14, 16, 17
 bolhosas, 350, 351
 da epiderme, 340, 351–352
 estrutura e componentes do, 37
 filamentos intermediários e ligação

Hemocromatose
 hereditária, 520
 idiopática, 198

Hemofilia, 178

Hemoglobinúria noturna paroxística, 318

Hemólise, 165, 167

Hemorragia subconjuntival, 283

Hemostasia, 178-179, 180

Heparan-sulfato, na membrana basal, 122–123

Heparina, 20, 120–121

Hepatite viral, 528

Hepatócito(s), 519–520
 desintoxicação no, 520
 domínios apicais e basolaterais do, 518
 funções sintéticas, secretoras e
 metabolismo de bilirrubina no, 525–527
 metabolismo etanol no, 521
 peroxissomas do, 520
 polaridade do, e canalículo biliar, 525
 retículo endoplasmático do, 517, 520
 secreção biliar do, 523–525

Herança mitocondrial, 84–85

Hérnia hiatal por deslizamento, 460

Heterocromatina, 39, 42

Heterodímeros, 10

Hialócitos, do corpo vítreo, 268

Hidrocefalia, 252

Hidrotórax, 411

Hímen, 653

Hímen imperfurado, 634

Hiperbilirrubinemia, 526, 528–529

Hiperbilirrubinemia crônica, 333

Hipercalcemia, 564

Hipercalciúria, 564

Hiperceratose epidermolítica, 36, 38, 347

Hipercolesterolemia familiar, 79, 379

Hiperglicemia, 583

Hiperparatireoidismo, 564

Hiperplasia adrenal congênita (CAH), 573, 577

Hiperplasia prostática benigna, 625, 626, 627

Hiperprolactinemia, 540, 607

Hiper-responsividade brônquica, 399

Hipertensão, 367

Hipertensão porta, 523

Hipertensão pulmonar, 379

Hipertireoidismo, 542

Hipervolemia, 367

Hipocalcemia, 564

Hipoderme, 354

Hipófise anterior, 535–536
 células endócrinas da, 535–536
 histologia e estrutura fina das, 538
 secreção hormonal pela, 535–536
 significado clínico de, 538-539, 540, 541, 542

Hipófise, 533
 anterior, 535–536

células endócrinas da, 535–536
desenvolvimento da, no embrião, 533-534, 535
histologia e estrutura fina da, 538
lobo neural da, 544–548
plexos capilares da, 534–535
regiões da, 534
secreção hormonal pela, 535–536
significado clínico de, 538-539, 540, 541, 542
suprimento e circulação do sangue da, 534-535, 536

Hipogonadismo hipogonadotrófico, 541

Hiponatremia, 434

Hipoparatireoidismo, 564

Hipoquínio, 361

Hipotálamo, 533, 534

Hipótese de sinal, da síntese proteica, 69, 72

Hipotireoidismo, 542, 560

Hipovolemia, 434

Hipóxia do tumor, 382

Histamina, 92, 120–121
na secreção gástrica, 466, 468, 470–471

Histonas, 38-39, 41

HIV-1 (vírus de imunodeficiência humana do tipo 1), receptores CD4 do, 10

Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), 542-543, 544
significado clínico de secreção do, 543–544

Hormônio antidiurético (ADH), 437, 440, 543
ação do, e significado clínico, 547–548

Hormônio antimülleriano (AMH), 606, 609, 619, 640

Hormônio da paratireoide, 561
funções do, 562–564
níveis do íon cálcio seroso e, 563

Hormônio de liberação da prolactina (PRH), 540

Hormônio de liberação da tireotropina (TRH), 540, 542

Hormônio do crescimento, 537–539
significado clínico da secreção do, 538–539

Hormônio estimulador da tireoide (TSH, tirotrofina), 542

Hormônio folículo estimulante (FSH), 540–541
nas mulheres, 641–644
nos homens, 591, 607–609

Hormônio liberador da corticotrofina (CRH), 543

Hormônio liberador da gonadotrofina (GnRH), 540–541

Hormônio liberador do hormônio de crescimento (GHRH), 537–538

Hormônio luteinizante (LH), 540–541
materno, 674
nas mulheres, 641–644
nos homens, 606, 607–609

Hormônio tireotrópico, 90

Hormônios, 89
esteroide, 90–91
mecanismos de ação dos, 89–90
peptídeo, 91–92

Hormônio(s) esteroide, 89–91
na foliculogênese, 639–641
no córtex adrenal, 569-572, 573
ovariano, 641, 643–644
papel mitocondrial no, 82–84

produção placentária de, 673–674
síntese de, 68, 541, 542–543
testicular, 604–606

Hormônio(s) peptídeo(s), 91–94
gastroenteroendócrina, 469–471
liberação do, 468
secretado pela hipófise anterior, 535–536

Hormônios ovarianos, 641

Hormônios tireoidianos, 90
significado clínico de, 559, 560–561
síntese e secreção dos, 555-558, 560

Humor aquoso, 264
significado clínico de, 269
caminho do, 268
secreção do, 267

Humor vítreo, 268

I

ICAMs (moléculas de adesão intercelular), 10

Icterícia obstrutiva, 511

Icterícia, 528

IGA dimérica, 488, 489
 histologia do, 479, 480
 íleo, 475

Ilhota(s) pancreáticas, de Langerhans, 509, 577–582
 componentes celulares da, 578, 579
 identificação dos tipos celulares na, 581–582
 organização da, e suprimento sanguíneo, 578, 579
 síntese e secreção de insulina na, 580

Implantação, do zigoto, 663. *See also* Placentação.
 anormal, 670-671, 672
 fertilização *in vitro*, 661
 papel das células decíduas durante, 663–664
 proliferação celular *in vitro*, 101

Impregnação argêntica, 255, 256

Impressões genéticas, 611–612

Imunidade, 304–306
 inata e adquirida, 304–306
 resposta e desenvolvimento do sistema imunológico da, 306–318

Imunidade adaptativa, 489, 490–491

Imunidade adquirida, 304–306
 complexo principal da histocompatibilidade (MHC) e, 309
 propriedades do, 305–306

Imunidade celular adaptativa, 333–335

Imunidade específica, 305–306

Imunidade inata, 304–306

Imunidade mediada da célula T, 310–312

Imunidade mediada das células, 305

Imunidade passiva, 305, 672

Imunização do Rh (antígeno D), 673
 características histológicas da, 665, 667
 componentes da placenta: materno e fetal, 665–668
 produção de hormônios esteroides, 673–674
 transporte do agente infeccioso através, 675

Imunocitoquímica, 22

Imunofluorescência, direta e indireta, 22

Imunoglobulina(s), 8, 10, 21
 características dos domínios da(s), 10
 na resposta imunológica, 311–312
 papel da, nas junções oclusivas, 14
 transferência da
 através da placenta, 672
 durante a lactação, 678–679

Imunoglobulina A, 489
 secreção da, pelas glândulas salivares, 504, 506
 secreção de, no intestino delgado, 485, 488, 489

Imunoglobulina A dimérica (IgA), 488, 489

Imunoglobulina D (IgD), na superfície da célula B, 306–307

Imunoglobulina E (IgE), nas reações alérgicas, 315–318

Imunoglobulina G (IgG), 308-309, 672
 na eritroblastose fetal, 167

Imunoglobulina M (IgM), 167, 306-307, 672

Imunoglobulinas estimuladoras da tireoide, 560

Imuno-histoquímica, na identificação celular
endócrina, 536, 537, 581–582

Incisuras de Schmidt-Lanterman, 236

Inclusão(ões) citoplasmática(s), 64
gotículas de lípidio como, 126

Incompatibilidade do Rh, 167

Indian hedgehog (Ihh), 156-157, 159

Índice mitótico, 45

Infarto do miocárdio, 223, 379

Infarto renal, 417

Infecção de rubéola, durante a gestação, 675

Infecção do HIV (vírus de imunodeficiência humana), 313–315

Infecção por *Helicobacter pylori*, 466–469

Infecção por papilomavírus humano (HPV), evidência do, 653, 654

Infertilidade
feminina, 540, 650
feminina e masculina, 541
masculina, 604–607

Infertilidade masculina, 604–607
defeito axonemal genético na, 28
deficiências mitocondriais na, 85

Inibidor de tripsina, 513

Inibidores da anidrase carbônica, 441–442

Inibidores do receptor de tirosina quinase, 382

Inibinas, 606, 609, 640, 641

Instabilidade dinâmica, dos microtúbulos, 25

Insulina, 90, 91–92

Integrina(s), 8, 10-11, 21
 na membrana basal, 20, 122–123
 no receptor *homing*, 12
 subunidades da, 10–11

Integrina ±6²4, 16, 36

Integrinas beta (²), 10–11

Interação entre mastócitos e eosinófilos na, 173, 174
 patogênese da, 399, 400

Interação entre mastócitos e eosinófilos,
 na asma, 177, 178

Interação *trans*-homofílica, 8, 10

Intérfase, 45

Interferon ³, 485

Interleucina-1, 120
 e secreção de leptina, 128

Interleucina-2, 334, 663–664

Interleucina-6, 522

Interleucina-7, 306

Interleucina-10, 486

Interleucinas, e fatores de crescimento hematopoético, 193–195

±-Internexina, 34, 35

Interoceptores, 352

Intestino delgado, 454, 475–492
absorção de cálcio no, 566–567
barreira oclusiva no enterócito, 485–486
células caliciformes do, 483–484
células de Paneth no, 490–491
células enteroendócrinas do, 484
células epiteliais do, 480
comparação do, 479, 480
diferenças histológicas do, 479, 480
epitélio do, 481
glândulas do, 475, 476, 477, 479, 480–481
glândulas intestinais de Lieberkühn do, 480-481, 490
inervação do, 477, 478–479
microcirculação do, 477–478
microvilos do, 2, 7, 23, 25, 475, 476
motilidade do, 478–479
parede do, 475–478
placas de Peyer no, 486–488
plasmócito no, 489
processo absortivo do, 481–483
proteção do, 484–492
secreção das células caliciformes no, 484–485
segmentos do, 475, 479
significado clínico de, 491–492
vilosidades do, 475, 476-477, 480–481

Intestino grosso, 454, 492–500
mucosa do, 492-494, 495
significado clínico de, 496–500
tipos celulares no, 495

Invasão do tumor, eventos do, 124, 125

Iodeto, conversão de, para iodina, 558

Íris, 259-260, 264

Isoimunização, 673

Isquemia miocárdica, 221, 223

Izumo, 661

J

JAK-STAT, 98–99

Jejuno, 475
 histologia do, 479, 480

Junção celular aderente tipo mácula *adherens*, 14, 16-17, 21

Junção gastroesofágica, 461

Junção miotendinosa, 203

Junção neuromuscular, 210–212

Junção oclusiva. *See* Junções de vedação.

Junções autotípicas, 237

Junções celulares, 7, 13-18, 33–35
 ancoragem, 14–16
 assimétricas, 16
 autotípicas, 236
 comunicante, 16–18
 resumo das, 20–22
 simétricas, 13, 14
 vedação, 13–14

Junções comunicantes, 13, 14, 16–18
 na matriz óssea, 139–140
 nos discos intercalares dos cardiomiócitos, 220, 221

Junções de ancoragem, 13, 14–16

Junções de vedação (oclusão), 13-14, 16, 21
 da barreira encefalossanguínea, 248-249, 252
 da epiderme, 345, 347
 das bainhas de axônio, 238–239
 dos enterócitos, 485–486

organização molecular das, 15

Junções oclusivas heterotípicas, 238–239

L

Lábios, 445

Labirinto membranoso, 286

Labirinto ósseo, 287

Laço sináptico, 278, 291

Lactação, 675-681, 683–684
 mama durante, 676–679

Lactase, defeito genético na, 483

Lácteo, 478, 480

Lactoferrina, 504

Lactogênese, 539

Lactógeno, hormônio placentário, 674, 675

Lactotrofos, 537

Lacuna óssea, de Howship, 141, 142

Lacunas, 128

Lágrimas, proteínas secretoras nas, 282, 283

Lamelipódios, 23

Lâmina basal, 1, 5, 7-8, 18–20
 dupla, 324
 fibras de colágeno na, 114
 hemidesmossomos ligado à, 16

Lâmina nuclear, 40

Lâmina(s), 34, 35, 40, 46

Lâmina própria, 2, 471, 485, 489

Lâmina supracoroide, 261

Laminas nucleares, 35

Laminina(s), 11, 16, 21, 36
 estrutura da, 20
 na lâmina basal, 18–20
 na membrana basal, 122–123

Laminopatias, 34, 40
 características clínicas das, 36
 mecanismos patogênicos das, 35–36

Laringe, 389-391, 392

Laringotraqueobronquite, 391

Latrunculinas, 24

Lectinas, 9

Lente (cristalino), 259-261, 268–271
 acomodação da, 269, 271–272
 nutrição e metabolismo da, 270
 proteínas do citoesqueleto da, 270–271
 significado clínico de, 270, 271

Leptina, 128
 no processo da formação óssea (ossificação ou osteogênese), 140

Leucemia linfocítica, 322

Leucemia mieloide crônica, 107

Leucócito(s), 172–177
 na inflamação, 175–176
 receptor *homing* em, 175–176
 selectinas e movimento do, 9, 21

Leucodistrofias, 85

Leucopoese, 186

Leucotrienos, 92
síntese no mastócito dos, 120–121

Liberação de histamina, nas reações de hipersensibilidade, 120

Ligação *trans*-heterofílica, 10

Ligação, das células do músculo esquelético, 204–209

Ligações de nexina, 28

Ligandina, 526

Ligante(s), 77

Ligante *c-kit*, 196-197, 618

Ligante do fator nuclear capa B (NF-ºB), 142-144, 563

Ligante Fas/receptor Fas, na apoptose, 102, 103, 312

Ligante receptor, 92. *See also* Receptores da superfície celular.

Linfadenite, 321, 322

Linfadenopatia, 105

Linfedema, 377

Linfoblasto(s), 189

Linfócito(s), 174-177, 303–304
desenvolvimento dos, 188–189
rearranjo genético no, 305–306
receptor *homing* do, 12

Linfócitos de infiltração do tumor, 334–335

Linfoma(s), 321, 322

Linfoma de Burkitt, 107

Linfoma de célula B, 320, 322

Linfoma de Hodgkin, 320, 322

Linfoma não Hodgkin, 322

Linfonodos, 318–322
 estrutura dos, 318–320
 significado clínico de, 320–322

Língua, 446–447

Linha celular, 101

Linha pectinada, 496

Linhagem celular progenitora monócito-macrófago, 140–142

Lipase lingual, 504

Lipodistrofia, 35
 e osteosclerose (osteopetrose ou osso endurecido), 140
 parcial, laminopatia na, 36

Lipodistrofia parcial familiar do tipo Dunnigan, 36

Lipoproteína de alta densidade (HDL), 379

Lipoproteína de densidade baixa (LDL), 379–380

Lipoproteína lipase, 125–126

Líquido cerebrospinal, 247–248

Lisossoma(s), 431, 433
 e digestão intracelular, 79–80
 tipos de, 77–79

Lisozima, 282–283
 na saliva, 504
 produção de, no intestino delgado, 471, 491

Lobos placentários, 667

Lobos renais, e lóbulos, 418–419

Lóbulo hepático clássico, 516–517

Lóbulo pulmonar, 393–396
 e tipos de enfisema, 397–399

Lóbulo(s) hepático(s), 514, 517
 classificação histológica e funcional do, 514
 funções do, 516–519
 hepatócito(s) do, 517, 518, 519–520
 organização do, 516
 sinusoides e canalículos biliares do, 515, 517, 519

Local da inflamação, migração de neutrófilos para, 12, 175–176

L-Selectina, 9
 fase S da intérfase, 45

Lúpus eritematoso sistêmico, 428

M

Macrófago(s)
alveolares, 405, 406, 407

Macrófagos alveolares,
como células apresentadoras de antígenos, 119. *See also* Apresentação de antígeno
degradação do surfactante por, 408
função fagocítica do, 80
na cicatrização de feridas, 341–342
na patologia de aterosclerose, 379
no tecido conjuntivo, 114, 119–120
no tecido linfoide, 304, 318-319, 329–330
pulmonar, 405, 406, 407

Macrotrombocitopenia, 178

Mácula densa, 421, 426-427, 433–434
na regulação do cloreto de água/sódio, 437–438

Mácula lútea, 275, 280

Mácula(s), do órgão vestibular, 289–291
organização da, 290

Mamogênese, 539

Manose-6-fosfato (M6P), e receptora, 76–77

Marcadores da superfície celular, 99–100

Massa celular interna (embrioblasto), 100

Mastócito(s), 187-188, 197
e reações de hipersensibilidade, 120
no tecido conjuntivo, 114, 120–121
no tecido pulmonar, 405
nos tecidos laríngeos, 391

Mastócitos nas mucosas, 120

Matéria branca, 234

Matriz extracelular, 111, 122–124
 degradação da, 123–124
 não calcificada e calcificada, 113–114

Matriz óssea, 152

Mdm2, 53–54

Mecanismo multiplicador e trocador de contracorrente, 439, 440–441

Mecanismos secretores, das glândulas epiteliais, 63

Mecanorreceptores, 352, 353–354

Mecanosensor, 435

Mediada por célula T, 310–312

Mediadores lipídicos, 121

Mediadores nos grânulos do mastócito, 121

Mediadores quimiotáticos, 120–121

Mediadores vasoativos, produção de mastócitos dos, 120–121

Medula da suprarrenal, 569
 histologia da, 568
 significado clínico da, 577
 síntese de catecolamina na, 572–575

Medula óssea, 111, 113, 303–304

Megacariócitos, 177, 194, 196

Megacolo, 498

Megacolo congênito, 498
 doença de Hirschsprung, 496–498

Meiose, 590
interação cromátide na, 598
nos homens e nas mulheres, 595–598

Melanina, 348–349
síntese e transporte para os ceratinócitos, 348–349

Melanócito(s), 339, 342, 347–350
diferenciação do, 348, 350

Melanoma, 350

Melanossoma(s), 28-29, 348–349
transporte defectivo do, 32

Melatonina, secreção da, e efeitos, 551–552

Membrana basal, 1, 5, 18–20
degradação da, 123–124
no córtex renal, 19
principais componentes da, 11, 122–123

Membrana de Bruch, 264, 275

Membrana de Descemet, 264

Membrana plasmática, 63–67
bicamada de fosfolipídio da, 64–65
criofratura da, 66
estrutura da, 64
folhetos da, 66, 68, 69
glicocálice da, 65
proteínas da, 65–67
proteínas transportadoras e canais da, 67
reciclagem da, 80

Membrana sinovial, na artrite reumatoide, 165–166

Membrana timpânica, 285

Meromiosina leve, 32

Meromiosina pesada, 32

Mesângio, 423
 organização e funções do, 425
 patologia do, 427

Mesilato imatinibe, 93
 ação do, contra as células malignas, 94

Mesotélio, 1, 2, 409-410, 455, 477, 646

Mesotelioma, 411

Metabolismo da glicose, regulação do, 509
 proteínas transportadoras da glicose (GLUT), 578, 579, 581

Metabolismo de glicogênio, regulação do, 95

Metabólitos de ferro, na hematopoese, 198–199

Metacromasia, 120

Metáfase, 50

Metaloproteinase da matriz extracelular, 123–124
 liberação de ceratinócito pela, 341

Metaloproteinase da matriz, 123–124
 na patologia da aterosclerose, 379
 secreção da, pelas células sinoviais, 165–166

Metanefrina, 575

Metástase, 124, 125
 perda da adesão celular na, 8

Metilação do DNA, 611–612

Miastenia grave, 212

Micelas, 528

Microbiota, 484

Microcirculação (microvasculatura) gástrica, 455–456
 significado clínico de, 456–457

Microcirculação, 371–373

Microfilamento(s), 22-25, 30–33

Micróglia, 119-120, 229, 234, 244–245
 citotoxinas produzidas pela, 245

Microgliose reativa, 245

Microtúbulo(s), 25–29
 ao longo do transporte de classificação, 71–72
 como elemento do citoesqueleto para transporte intracelular, 28–29
 do aparelho mitótico (e meiótico), 26–27
 drogas antimitóticas agindo nos, 27-28, 29
 no transporte melanossômico, 349
 nos cílios e nos flagelos, 27
 reunião de, 26

Microtúbulo com base na função do transporte, defeituoso, 27

Microvilo(s), 7, 25, 475, 476
 como meio da absorção de nutrientes no intestino, 481–483
 da placenta, 669
 epitélios com, 7
 plexo capilar do, 477

Mielina
 componentes moleculares da, 239–241
 estrutura da, 239

Mielinização dos axônios, 235–239

Mielinólise pontina central, 241–242

Mieloma múltiplo, 312, 322

Migração transendotelial, 12

Mineralocorticoides, 90

Miocárdio, 366

Miofibrila(s), 204–205
 dos músculos estriados: esquelético e cardíaco, 205–209

Miofibroblastos, 342, 523

Miofilamentos, 204–205

Miométrio, 647

Miosina(s), 25, 28-29, 207
 nas células do músculo liso, 223–224
 nas células musculares esqueléticas, 205–209
 nas estruturas contráteis, 30–33
 nos feixes ciliados do órgão de Corti, 294–295
 nos microvilos intestinais, 482
 tipos de, 30–32

Miotubo, 203, 216

Mitocôndria, 80–85
 das células musculares esqueléticas, 205
 do músculo cardíaco, 219
 outras funções do, 82–84
 papel do, na apoptose, 104–105
 tipos de, e importação de proteínas, 83
 transporte eletrônico no, 81–82

Mitose, 45, 49–50
 fases da, 52

Mola hidatiforme, 672

Molalidade, 437

Molaridade, 437

Molécula(s) de adesão celular vascular (VCAMs), 10
na patologia da aterosclerose, 379–380

Molécula(s) de adesão celular, 1, 5, 7-11. *See also* Caderinas; *See also* Imunoglobulina(s); *See also* Selectinas.

Moléculas da transdução de sinal, 89-90, 107. *See also* Sinalização celular.

Moléculas de adesão celular neural (NCAMs), 10

Moléculas de adesão intercelular (ICAMs), 10

Moléculas de adesão juncionais (JAMs),14, 15, 16

Moléculas de adesão, célula, 1, 5, 7-11.
See also Caderinas; *See also* Imunoglobulina(s); *See also* Selectinas.

Moléculas odorantes, 389

Monoamino-oxidase, 575

Monócito(s), 174–176
desenvolvimento do, 189-190, 194
desenvolvimento do osteoclasto a partir do, 140-142, 174

Motif de ativação com base na tirosina imunorreceptora (ITAM), 306–307

Motilidade gástrica, 457

Motilina, 471

Motores moleculares (proteínas motoras), 6, 25
comparação dos, 32
fundamentos sobre microtúbulos, 28–29
nos cílios e nos flagelos, 27–28

Movimento saltatório, 29–30

Muco aéreo, 391
mucinas MUC5AC e MUV5B, 391

Mucosa olfatória, 387, 388

Mucosa, do sistema digestório, 454, 471-472, 475, 492–494

Músculo cardíaco, 218–223
 após o infarto de miocárdio, 221
 contração do, 218, 221, 223
 estrutura do, 219, 220
 junções comunicantes no, 17–18

Músculo ciliar, 264

Músculo cremaster, 604

Músculo esquelético, 203–226
 células do, 203–208
 mecanismo contrátil do, 208–210

Músculo liso, 222, 223–224
 contração do, 33, 224
 síntese da fibra de elastina no, 117–118
 síntese de colágeno no, 114

Músculos dartos, 604

N

NADH (nicotinamida adenina dinucleotídeo), 81, 82

Nanismo, 539
 placa epifisária de crescimento e, 156–157

Nasofaringe, 388–389

N-Caderina, 9

Nebulina, 207

Necrose focal renal, 417

Necrose, 101–102

Nectinas, 14, 15

Nefrina, 423

Nefrite intersticial, 435

Nefrolitíase, 435–436

Néfron, 419–420
 cortical e justamedular, 420

Néfrons corticais, 420

Néfrons justamedulares, 420

Nefropatia por imunoglobulina A, doença de Berger, 426

Neoplasia intraepitelial cervical (NIC), 652
 detecção da, 653, 654

Nervo(s) periférico(s)
 degeneração e regeneração do, 251, 252–253
 estrutura do, 249, 250, 252

Nervos mielinizados, 252–253
 desenvolvimento dos, 240

Nervos não mielinizados, 252–253
desenvolvimento dos, 240

Neurofilamentos, 34-35, 231

Neuro-hipófise, 533, 544–548
capilares fenestrados da, 545, 546, 547
estrutura histológica da, 544-545, 546
núcleos e tratos neurais na, 544-545, 547
secreções hormonais da, e significado clínico, 545–548

Neuro-histoquímica, 255, 256

Neuroma de amputação, 253

Neurônio(s)
designação dos grupos do, 230–231
e glias, desenvolvimento do, 228
estrutura e componentes do, 229–232
migração do, 229
terminais sinápticos do, 231, 233
tipos de, 229-230, 232

Neurônio piramidal, 232

Neurônios bipolares, 229-230, 232
da retina, 261, 278, 279–280

Neurônios do tipo de Golgi, 229–230

Neurônios ganglionares
como osciladores circadianos, 551–552
da retina, 261, 278, 279–280

Neurônios magnocelulares, 544, 545

Neurônios motores alfa (±), 217–218

Neurônios motores gama (^{3}), 217–218

Neurônios multipolares, 229-230, 232, 255

Neurônios parvicelulares, 545

Neurônios pseudounipolares, 229-230, 232, 253

Neuropatia desmielinizante, 18, 36, 239, 241-242, 252–253

Neuropatia óptica hereditária de Leber, 85

Neuropatias
 degenerativas, 242–244
 desmielinizantes, 18, 36, 239

Neuropeptídeos, 91–92

Neurotransmissor (es), 29-30, 92, 232, 234
 entérico, 456
 sinalização pelo, 89, 90, 92

Neurotrofinas, 252

Neurotúbulos, 231

Neutrófilos, 172–173
 na cicatrização de feridas, 341, 342
 polissegmentados, 465

Neutropenia, 193

NF-ºB, 96

Nidogênio, 11, 20

Nitroglicerina, ação da, nos vasos
 sanguíneos coronários, 91

Nó atrioventricular, 366–367

Nó de esmalte, 450

Nociceptores, 352, 353

Nocodazole, 29

Nodo ou nó sinoatrial, 366

Nodos ou nós de Ranvier, 236

Norepinefrina, 573–574
 receptores para, 575

Núcleo. *See* Núcleo celular.

Núcleo celular, 36–44
 compensação de dosagem no, 40
 componentes do, 42
 cromatina do, 38–39
 e ciclo celular, 45–54
 envelope do, e complexo do poro nuclear, 36-38, 39
 nucléolos no, 40–42
 transporte no, 38

Núcleo supraóptico, 544

Núcleo supraóptico, 551–552

Nucleocitoplasma, 38, 40

Nucleolina, 40, 41, 42

Nucléolos, 36, 40–42
 componentes dos, 42, 445

Nucleoporina(s), 39, 42

Núcleos hipotalâmicos hipofisiotróficos, 545, 547

Núcleos paraventriculares, 544

Nucleossoma, 41

Nucleostemina, 40, 42

O

Obesidade, e equilíbrio energético, 128

Obstrução do fluxo biliar, 528

Ocitocina, 547
- e rejeição do leite materno, 677–678
- síntese da, 545

Ocludina(s), 13, 14, 15, 16
- nas junções oclusivas dos enterócitos, 485–486

Odontoblasto(s), 114, 115, 449, 451–453

Oftalmopatia de Graves, 559

Olho
- anatomia do, 259
- camada nervosa, retina do, 272–275
- câmaras do, 268
- conceitos essenciais do, 299–300
- desenvolvimento do, 259–261
- esclera e córnea do, 261–264
- glândula do, 281–283
- lente (cristalino) do, 268–271
- mapeamento dos conceitos do, 298
- pálpebras, conjuntiva e aparelho lacrimal
- túnicas do, 262–268

Olho vermelho, 283

Oligodendrócitos, 229, 234
- distúrbios dos, 241
- e células de Schwann, diferenças
- na mielinização axonal, 235–239

Oligomenorreia, 540

Oligossacarídeos, 482

Omeprazol, 466

Oncogenes, 106–107
 designação dos, 106

Onda(s) espermatogênica(s), 609, 610–611

Ondas de cálcio, 661

Onicocriptose, 361

Opsonização, 315–318

Orelha (ouvido), 283–298
 anatomia da, 283, 284
 externa, 284
 interna, 284, 286–296
 mapeamento dos conceitos da, 300
 média, 284–286
 órgão vestibular da, 287–291
 resumo dos conceitos essenciais da, 300–301

Orelha (ouvido) interna, 286–287
 cóclea do, 291–296
 desenvolvimento do, 285, 286–287
 estruturas do, 286, 287
 órgão vestibular do, 287–291
 órgãos otolíticos (utrículo e sáculo) do, 291
 transdução sonora no, 293–296
 transmissão sonora no, 285

Orelha média (ouvido médio), 284–286
 desenvolvimento da, 286

Organelas, 64

Órgão de Corti, 292, 293–296
estrutura do, 295
função do, 296, 297

Órgão terminal de Ruffini, 353

Órgão vestibular, 287–291

Órgãos otolíticos, do ouvido interno, 287, 288, 289–291

Órgãos sensoriais visuais, 252-282. *See also* Olho.

Órgãos tendinosos de Golgi, 217, 218

Osmolalidade, 437

Osmoles efetivos, 437

Osmose, 437

Ossículos ósseos, 285

Ossificação endocondral, 153–155
osteoclastos e condrócitos na, 159-160
quatro zonas principais da, 155
vascular, 158
zonas de hipertrofia e de invasão
zonas de proliferação e hipertrofia, 157

Ossificação intramembranosa, 151–153

Osso, 111, 113
compacto, 136
componentes celulares do, 137–142
estrutura do, 132, 134–137
fluxo nutriente nos canalículos do, 132
matriz do, 137
tipos de, 152

Osso compacto, 136

Osso lamelar, 134–136

Osso longo, áreas de crescimento no, 153–159

Osteoblasto(s), 114, 115, 136-140, 152
diferenciação do, 140–142
fatores de crescimento produzidos pelo, 139–140
secreções do, 138–139

Osteocalcina, 138-139, 140

Osteócitos, 137–140
desenvolvimento dos, 152
diferenciação da, 140

Osteoclasto(s), 119-120, 140-142, 161
na formação óssea anormal, 164

Osteoclastogênese, 142–144
hormônio paratireoide e regulação da, 562, 563
significado clínico de, 145–146

Osteogênese, 123, 151–168
conceitos essenciais da, 167–168
crescimento do osso longo na, 154–161
crescimento ósseo na, 161–162
e doença articular, 164–166
endocondral, 153–161
intramembranosa, 151–153
mapeamento dos conceitos da, 167
no remodelamento ósseo, 162–164
secreção do hormônio de crescimento e, 537–539
significado clínico de, 163–164

Osteogênese imperfeita, 116

Osteomalácia, 146, 163, 567

Ósteon, 134

Osteopetrose, 143, 164

Osteopontina, 138-139, 182

Osteoporose, 163

Osteoprotegerina, 137, 144, 564

Otite média, 285

Otogelina, 289, 295-296, 297

Otólitos, 289

Otosclerose, 285

Ovário(s), 633
 anomalias do desenvolvimento do, 634–635
 desenvolvimento do, 633
 histologia do, 635

Ovócito(s), 633
 durante a foliculogênese, 639–641
 formação do, 598, 638–639

Ovulação, 641

Óxido nítrico, 245, 378
 na função erétil, 630
 na sinalização celular, 91

P

Paclitaxel, 28

Padrões cito-hormonais, 654

Padrões da impressão digital, 339

Padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs), 304

Palato duro, 445

Palato mole, 446

Pálpebras, 281–283
 patologia da, 282

Pâncreas
 desenvolvimento do, 577
 endócrino, 509, 577–583
 exócrino, 503-504, 509–510
 funções do, 512
 organização geral do, 505
 secreções do, 577–582
 significado clínico de, 513–514
 significado clínico de, 582–583
 tumores do, 510-511, 513

Pâncreas endócrino, 509, 577–583
 desenvolvimento do, 577
 secreções do, 577–582
 significado clínico de, 582–583

Pâncreas exócrino, 503-504, 509–510
 funções do, 512
 organização geral do, 505
 significado clínico de, 513–514

tumores do, 510-511, 513

Pancreatite, aguda, 513–514

Papila circunvalada ou caliciforme, 447, 448

Papila gustativa, 448

Papila(s) dérmica(s), 339, 354, 356

Papilas filiformes, 446–447

Papilas foliadas (foliáceas), 447

Papilas fungiformes, 446–447

Papilas linguais, 446–447

Papilomavírus, 107

Paralisia muscular, 252

Parênquima, da glândula composta, 506

Parênquima pulmonar, 396–397

Parkinsonismo juvenil recessivo autossômico, 244

PARP (poli-ADP-ribose polimerase), 104

Pars distalis, 535–536
células endócrinas do, 535–536
histologia e estrutura fina do, 538
secreção hormonal pelo, 535–536
significado clínico de, 538-539, 540, 541, 542

Partícula RNA de reconhecimento de sinal (SRP), 41, 72

PAS positivo, 19.*Veja também* Reação ácido periódico-reativo de Schiff

Patógeno(s), 303–304
e resposta imune mediada da célula T, 310–312

P-Caderina, 9

Pele, 339
apêndices da, 354-357, 360–361
conceitos essenciais da, 362–363
derme da, 351–354
epiderme da, 339–351
funções da, 339
glândulas da, 356–359
hipoderme da, 354
mapeamento dos conceitos da, 361
organização dos tecidos da, e tipos, 339, 340
receptores sensoriais da, 352, 354–355
suprimento sanguíneo e linfático da, 351, 352–353

Películas, 506

Pênfigo foliáceo, 16

Pênfigo vulgar (penfigoide), 36

Penfigoide bolhoso,
patogênese do, 36, 37

Pênis, 630

Pepsina, 464

Pepsinogênio, 464

Peptidases, citoplasmáticas, 483

Peptídeo amiloide beta (^{2}), 243–244

Peptídeo C, 578, 581

Peptídeo inibidor gástrico, 471

Peptídeo insulinotrópico dependente da glicose (GIP), 471

Peptídeo liberador de gastrina, 468, 469, 470

Peptídeo natriurético atrial, 437

Peptídeo relacionado ao hormônio da paratireoide, 158, 159

Perforinas, 312

Pericárdio, 366

Pericentrina, 26-27, 45

Pericitos, 373, 425

Pericôndrio, 128, 132

Periferina, 34, 35

Perineuro, 252, 253

Periósteo, 136–137

Peristalse, 477, 478–479

Peritônio, 475
 visceral e parietal, 477

Perlecan (grande complexo de proteoglicano heparan-sulfato ¾ HSPG), 11, 20, 663

Peroxidase, 173

Peroxina(s), 85

Peroxissoma(s), 84, 85, 522
 defeitos genético da, 241
 hepática, 518, 520

Pés axonais dos cones, 277–279

Petéquia(s), 352

Pinealócito(s), 549
 estrutura do, 550

Pinealoma, 552

Pinocitose, 80, 379

Pinopodos, 663

Pirâmide medular, 418

Piruvato, 81, 82

Pituícitos, 544, 545, 546

Placa(s)
 das proteínas agregadas sobre as células colunares, 4
 membrana externa, 16
 citoplásmica, e caderinas, 9, 15-16, 21

Placa amiloide, 244

Placa epifisária de crescimento, 134, 155-156, 161
 significado clínico de, 156–158

Placa limitadora, dos hepatócitos, 515, 520

Placa(s) hepática(s) (hepatócito), 515, 516, 519

Placas apicais, 436

Placas ateroscleróticas
 causa genética das, 79
 patogênese das, 380

Placas citoplasmáticas, caderinas nas, 9, 15–16

Placas de Peyer, 303, 479, 480, 485
 desenvolvimento das, 486
 função protetora das, 486–488
 vigilância imune nas, 487

Placenta, 666–675
 circulação sanguínea na, 668
 distúrbios da, 669, 671–672
 funções da, 672–675
 glicose de transporte iônico, 675
 produção de hormônios proteicos, 674
 transferência de imunoglobulina, 672

transporte de álcool através, 675
troca gasosa, 672
vilosidade coriônica da, 668–669

Placenta acreta, 671–672

Placenta prévia, 669

Placentação, 661–664
conceitos essenciais da, 682–683
cronograma da, 663
diferenciação do trofoblasto durante, 663
formação da vilosidade coriônica na, 664–665

Placofilina, 15–17

Placoglobina (^{3}-catenina), 15–17

Planura estriada ou borda em escova, 2, 7, 431
do intestino delgado, 481–482

Plaqueta(s), 169, 177–179
formação das, 194, 196

Plasma, 169

Plasmalógenos, peroxissomas na síntese dos, 85

Plectina, 36, 37

Pleura, 409–411
distúrbios da, 410, 411

Pleura parietal, 411

Pleura visceral, 410, 411

Plexo capilar, da hipófise, 534–535

Plexo coroide ou corioide, 245-249, 252

Plexo cutâneo, 352–353

Plexo de Meissner, 478–479

Plexo hipodérmico, 352–353

Plexo linfático, 478

Plexo mioentérico de Auerbach, 456, 457, 477, 478–479

Plexo nervoso, submucoso, de Meissner, 457, 472, 477

Plexo pampiniforme, 604

Plexo subcutâneo, 352–353

Plexo subpapilar, 352–353

Pneumotórax, 411

Podocina, 423

Podócitos, 420, 421

Polaridade celular epitelial, 13

Polaridade, das células epiteliais, 1, 3, 5, 13

Policistina, 435

Poliendocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectodérmica, 323

Polimerase do RNA, 41, 43

Polimerização de actina, dependente de ATP, 23–25

Poliomavírus, 107

Polipeptídeo pancreático, 578, 581

Polipose adenomatosa do colo (APC), 498–500
 gene, 49

Polpa branca, 328-329, 331

Polpa dentária, 452, 453

Polpa vermelha, 328-331, 332

População celular multipotencial, 99–100

Poros de Kohn, 396

Potencial de ação, 210

Precursores do marcador isotrópico, 42

Predentina, 452

Pré-eclâmpsia, 668

Prega(s) circulares, 475-476, 492

Preparação para criofratura, no estudo das membranas celulares, 14, 15, 66

Pressão osmótica, 437

Pró-caspase, 102, 103–104

Procedimento celular LAK, 333–334

Procedimento TIL, 334–335

Processo de Tomes, 453

Processo isquêmico, e morte por necrose da célula, 105

Processos alveolares, maxilares, 447

Pró-colágeno, 452

Produção de hormônios proeicos, placentária, 674

Produção de íon de bicarbonato,
durante a digestão, 466, 468

Pró-elastina, 117

Prófase, 50
da meiose, 596, 597, 598

Profilina, 24

Progesterona, 641, 653
e ciclo endometrial, 648

no corpo lúteo, 649
no desenvolvimento da glândula mamária, 676
placentária, 673–674
síntese da, 641, 642

Prolactina, 539-540, 607
ação da, durante a gestação, 642, 677
significado clínico da secreção da, 540

Pró-opiomelanocortina (POMC), 542–543
processamento da, 543

Proprioceptor(es), 218, 352

Prostaciclina, 92, 378–379

Prostaglandinas, 92

Protease, 512

Proteína ácida fibrilar glial (GFAP), 34-35, 234-235, 544, 546

Proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP), 25

Proteína das zônulas ocludentes (ZO), 14, 15, 239

Proteína de Bence-Jones, 312

Proteína de capeamento, 24

Proteína de corte, 24

Proteína de fosfatase, 95

Proteína de ligação a andrógenos (ABP), 541, 591, 606, 608, 609, 621

Proteína de ligação retinoide, 276, 277

Proteína G acoplada, 92
caminhos sinalizadores e, 92–99
das outras enzimas, 93
tirosina quinase, 92–93

Proteína não acopladora (UCP), 84, 127–128

Proteína p53, 41, 42
ativação da, no estresse genotóxico, 53
inativação da, na formação do tumor, 107
papel da, na quimioterapia, 51–54

Proteína precursora amiloide, 244

Proteína quinase(s), 96

Proteína quinase C, 46

Proteína quinase do DNA, 104

Proteína Rb, 47, 49
desfosforilada, como gene supressor da transcrição, 50

Proteína reguladora aguda esteroidogênica (StAR), 573, 577, 605

Proteína tau, 25

Proteínas, 65-67, 69, 71–72
da membrana plasmática, 65–67
transportadoras e canais, 67

Proteína(s) Bcl-2 (leucemia da célula B-2), 103
na apoptose, 102, 103, 104–105

Proteína(s) do choque térmico (Hsp), 82, 83, 208

Proteínas ADAM, 11-12, 13
classes de, 8
dependência de íon cálcio, 8, 216
na neuropatia degenerativa, 244
resumo de, 20–22
transinápticas, 235

Proteínas associadas aos microtúbulos, 25

Proteínas da membrana, solúvel interna, 104–105

Proteínas de ligação à actina, 8, 9

Proteínas de transporte, 67, 221

Proteínas do canal, 67

Proteínas janus quinase (JAK), 93

Proteínas ligantes ou de conexão, 10–11

Proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), 89, 139–140
 na diferenciação epidérmica, 356
 na foliculogênese, 640
 no desenvolvimento do dente, 449–450

Proteínas NSF, 76

Proteínas nucleares, 47–48

Proteínas Ras, 75, 97–98

Proteínas reguladoras do microtúbulo, 25

Proteínas relacionadas à actina (Arp), 23, 24–25
 ±-actinina, 10

Proteínas sinalizadoras ápteras (Wnt), 89

Proteínas sinalizadoras *hedgehog*, 89

Proteínas SNARE, 76

Proteínas Src, 93

Proteínas supressoras do tumor, 681

Proteínas surfactantes, 406-407, 569

Proteínas transportadoras, 67, 483

Proteínas transportadoras de resistência multidroga (MDR), 524

Proteoglicanos, 11, 20, 21
 na matriz óssea, 137

na membrana basal, 122–123
no tecido conjuntivo embrionário, 111, 112
síntese dos, 114

Proteólise, moléculas sinalizadoras na, 105–106

Protofibrila, 33

Protofilamento(s), 25, 26, 27, 33

Proto-oncogenes, 106–107
designação dos, 106
mecanismos reguladores dos, 106–107

Provírus, 107

P-Selectina, 9–10

Psoríase, 342–344
patogênese da, 343

Puberdade precoce, 552

Punção lombar, 247

Púrpura trombocitopênica
autoimune, 177
trombótica, 177

Púrpuras, 352

Q

Queratinócitos clonogênicos, 354, 355

Queratoderma palmoplantar epidermolítico, 347

Queratoderma plantopalmar epidermolítico (ceratodermia palmoplantar epidermolítica (EPPK), 36, 38, 347

Quilotórax, 377

Quimioterapia

e efeito na espermatogênese, 604
papel da proteína p53 na, 51–54
resistência adquirida à, 52–54

Quimiotripsinogênio, 482

Quinase da cadeia leve de miosina (MLCK), 32-33, 224

Quinase MAP, 97–98

Quinase(s) de tirosina
como alvo para os agentes terapêuticos, 93–94
não receptora, 93
receptora, 92–93

Quinase(s) dependente da ciclina (Cdk), 45–47
na regulação do ciclo celular, 47

Quinase(s) MAP, 97–98

Quinocílio, 6
das células ciliadas da orelha interna, 289–291

R

Rab27a, 32

Radículas, do corpo basal, 5, 6

Raio medular, 418–419

Raiva, 506, 508

Ramo branco, 255

Ramo comunicante cinzento, 255

Ramo(s), nervo, 231

Ran-GTPase, 38
 no transporte nucleocitoplásmico, 40

RANKL, 137, 142-144, 563

Raquitismo, 146, 163, 567

Reabsorção glomerular, 427-428, 437–438

Reação acrossômica, 659–660

Reação cromafin, 574

Reação de Feulgen, 42, 44, 45

Reação decidual, 649

Reações alérgicas, mastócitos nas, 120

Reações de desintoxicação, 68

Reações de hipersensibilidade, mastócitos nas, 120

Rearranjo genético, 305
 mecanismo do, nos linfócitos, 305–306

Receptor *c-kit*, 197, 618
 no desenvolvimento do melanócito, 347–348

Receptor de histamina H2, 466
agentes bloqueadores do, 471

Receptor de testosterona, mutação do, 91

Receptor de tirosina quinase (RET), 488, 498

Receptor do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), 125–126

Receptor do fator de crescimento, 107, 186

Receptor ligante, 92

Receptor *scavenger* A, 379

Receptor sensível ao Ca_{2+} (CaSR), 561, 562
significado clínico de, 564

Receptor(es) de LDL, 77
mutação genética dos, 79

Receptores acídicos retinoicos, nucleares, 342

Receptores acoplados da proteína G, 92, 276

Receptores alfa-(±) adrenérgicos, 575

Receptores beta-(^{2}) adrenérgicos, 575

Receptores CD56, 313

Receptores como sinos, 304, 487, 489, 491

Receptores da superfamília esteroide, 90–91

Receptores da superfície celular, 91–92
citosina, 93

Receptores de acetilcolina,
do músculo esquelético, 211

Receptores de andrógenos, 609, 619–620

Receptores de citosina, 93

Receptores de estrógeno, dos tumores mamários, 681

Receptores de reconhecimento do padrão, 305

Receptores de transporte, 73

Receptores *homing* (endereçamento certo), 12, 175–176
 significado clínico de, 176–177

Receptores odorantes, 95

Receptores sensoriais, 354–355
 da pele, 352–355

Receptores ±-adrenérgicos, 575

Receptores ^{2}-adrenérgicos, 575
 nos cardiomiócitos, 223, 560
 nos pinealócitos, 549

Rede neurofibrilar, 243–244

Rede testicular, 620

Rede *trans*-Golgi (TGN), 70–71

Regente de Schiff, na reação de Feulgen, 44

Região da homologia Bcl-2, 103

Região de determinação sexual, do cromossomo Y, 618, 633

Região do capuz, 25

Região organizadora nucleolar, 41, 42

Regulação do fluxo sanguíneo, pelo endotélio, 378–379

Regulador de condução transmembrana da fibrose cística (CFTR), 401-402, 514

Relaxina, 641

Relógio circadiano, 551–552

Remodelação do osso trabecular, 162–163

Remodelamento do osso cortical, 162–163

Remodelamento ósseo, 162–164
 e renovação, 140–142

Reparo da cartilagem, após a lesão, 128, 132

Reperfusão, 223

Reprogramação epigenética, 610, 611–612

Resistência à insulina, na gestação, 674

Resistência ao tumor, para quimioterapia, 51–54

Resposta imune adaptativa. *See* Imunidade adquirida.

Resposta imune secundária, 311–312

Resposta imunológica, 303–318

Resposta imunológica natural. *See* Imunidade inata.

Retículo endoplasmático, 67–69

Retículo endoplasmático rugoso, 69, 70
 síntese do colágeno e da elastina no, 114–118

Retículo sarcoplasmático, 205

Reticulócitos, 165

Retina, 259-260, 262, 272–275
 associativa, 280
 células gliais de suporte da, 280
 condução e interação, 278, 279–280
 deslocamento da, 275, 277
 epitélio da, 272–274
 epitélio pigmentado da, 272–277
 fotorreceptora, 277–279
 fóvea central da, 279, 280–281
 neurônios da, 277–280

regiões da, 272

Retinite pigmentosa, 278

Retinoblastoma familiar, 49

Retinoides, 90

Retinol (vitamina A), na cura de feridas, 342

Reto, 494, 496, 497

Retrovírus, 107

Revestimento leucocitário, 165

Ribossomos
na síntese proteica, 69
no retículo endoplasmático rugoso, 69

Rim (rins), 415–435
alça de Henle no, 430, 433
anatomia e histologia do, 415, 416
aparelho justaglomerular no, 426-428, 430
células intersticiais (conjuntivas) no, 435
corpúsculo renal no, 420–423
diuréticos e efeitos no, 441–442
lobos e lóbulos no, 418–419
mesângio no, 425–426
organização vascular no, 415, 416
rede capilar no, 417–418
regulação do cloreto de água/sódio no, 437–441
túbulo contorcido distal no, 431, 432, 433–434
túbulo contorcido proximal no, 430-431, 433
túbulos coletores no, 434–435
túbulos uriníferos no, 419–420
vasa recta no, 417–418

RNA modelo, 50

RNA ribossômico, síntese do, 40-41, 43

Rodopsina, 276

Ruga(s), gástrica, 459, 462, 464

Ruptura placentária, 671

S

Sáculo, do órgão vestibular, 289–291

Saliva, 504

Sangue, 169
- componentes celulares e líquidos do, 169
- desenvolvimento do, 179-199. *See also* Hematopoese
- elementos celulares do, 169–177
- eritrócitos, 169–171
- leucócitos, 172–177
- plaquetas no, 177–179

Sarcolema, 204–205
- do cardiomiócito, 221, 223

Sarcoma, 124

Sarcoma de Kaposi, nódulos vasculares no, 381

Sarcômero, 205
- estruturas contráteis do, 205–209
- mecanismo contrátil do, 209

Secreção de bicarbonato, 512

Secreção de renina, 428, 430

Secretina, 470
- papel da, na digestão, 484
- regulação da secreção do bicarbonato pela, 512, 528

Segmentos internodais, 251

Seios de Rokitansky-Aschoff, 530

Seios linfáticos, 318–319

Seios paranasais, 387–388

Seleção clonal, na maturação do leucócito, 304-306, 323, 324

Selectinas, 8, 9, 21
no receptor *homing*, 12
principais classes do, 9–10

Sensível à ATP, e secreção de insulina, 582
dependente de voltagem, 221, 223, 293

Separador celular ativado por fluorescência (FACS), 45

Septo decidual, 665, 667

Serina quinase, 93

Serosa, do sistema digestório, 475

Serotonina, 92

Sheddase, 244

Sialoproteína óssea, 138–139

Silenciador genético, 610, 611–612

SIMPS (proteínas da membrana interna solúveis), 104–105

Sinal de iniciação da ligante do Fas, 103
e necrose, diferença entre, 101–102
estudos do, 103
inibição do, nas células cancerígenas, 53–54
no processo de maturação da célula T, 309-310, 324
papel mitocondrial no, 82–84

Sinalização autócrina, 89, 90

Sinalização celular, 89–110
alças de retorno na, 89-90, 91
conceitos essenciais do, 108–109
e fatores de transcrição, 99
e morte celular programada ou apoptose, 101–105., 105–106 *See also* Apoptose na

proteólise,
e proliferação celular, 101
e receptores da superfície celular, 91–92
mecanismo intracelular, 92–99
na formação do tumor, 106-107. *See also* Oncogenes; *See also* Proto-oncogenes
nas células-tronco, 99–100
óxido nítrico na, 91
tipos de, 89

Sinalização endócrina, 89, 90

Sinalização intracelular, 11

Sinalização neuroendócrina, 89, 90, 469

Sinalização parácrina, 13, 89, 90

Sinapse axossomática, 278

Sinapse imunológica (interação APC-linfócito T), 305-306, 307

Sinapse(s), 29-30, 231, 233
classificação de, 232-233, 235

Sinapses em fita, 296–297

Sincício atrial, 366

Sincício ventricular, 366

Sinciciotrofoblasto, 663, 667, 668, 670

Síndrome adrenogenital, 570

Síndrome alcoólica fetal, 675

Síndrome da angústia respiratória aguda, 409–411

Síndrome da angústia respiratória neonatal, 409

Síndrome da depleção renal de magnésio, 14

Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), 313–315

Síndrome da insensibilidade aos andrógenos, 91, 609, 619-620, 679–680

Síndrome da medula óssea e do pâncreas de Pearson, 85

Síndrome da neoplasia endócrina múltipla, 566, 577

Síndrome da plaqueta cinzenta (de plaquetas cinza), 178

Síndrome da rubéola congênita, 675

Síndrome de Alport, 423–425

Síndrome de Angelman, 612

Síndrome de Bardet-Biedl, 6, 27, 29

Síndrome de Bernard-Soulier, 177–178

Síndrome de Conn, 576

Síndrome de DiGeorge, 324

Síndrome de Dubin-Johnson, 529

Síndrome de Ehlers-Danlos, 114, 116

Síndrome de Fanconi, 433

Síndrome de feminização testicular ou insensibilidade a andrógenos, 91, 619–620

Síndrome de Gilbert, 529

Síndrome de Goodpasture, 423, 428

Síndrome de Gorlin, 89

Síndrome de Griscelli, 32, 350

Síndrome de Guillain-Barré, patologia da, 241

Síndrome de Kartagener, 28

Síndrome de Klinefelter, 619

Síndrome de Klinefelter, 681

Síndrome de Li-Fraumeni, 53–54

Síndrome de Parinaud, 552

Síndrome de Peutz-Jeghers, 498–500

Síndrome de polipose familiar, 498–500

Síndrome de Prader-Willi, 471, 612

Síndrome de progeria, de Hutchinson-Gilford, 40

Síndrome de Rokitansky-Küster-Hauser, 634

Síndrome de Sjögren-Larsson, 347

Síndrome de Strickler, 116

Síndrome de Turner, 634

Síndrome de Usher, 294–295

Síndrome de Vohwinkel, 347

Síndrome de Waardenburg, 297, 298

Síndrome de Waterhouse-Friderichsen, 576–577

Síndrome de Wiskott-Aldrich, 24, 25

Síndrome de Zellweger, reunião peroxissoma defectiva na, 84, 85

Síndrome de Zollinger-Ellison, 471

Síndrome do ovário policístico, 639

Síndrome febril periódica, 12

Síndrome linfoproliferativa autoimune, 105

Síndrome nefrítica ou nefrótica, 428

Síndrome nefrótica congênita, 425

Síndromes de má absorção, 492

Síndromes de talassemia, 166-167, 170–171

Síntese de colágeno, 114, 115
 patologias da, 114, 116

Síntese do glucagon, no pâncreas, 578, 581

Síntese do RNA, transcrição ativa na, 39

Síntese proteica
 e classificação, 69, 71–72
 hipótese do sinal da, 72
 na célula pancreática exócrina, 71

Sinusoide(s), 373
 do *pars distalis*, 535–536
 dos lóbulos hepáticos, 515, 517, 519
 esplênicos, 329–333

Sinusoides esplênicos, 329–333

Sinusoides hepáticos e canalículos biliares, 515, 517, 519

Sistema (eixo) hipotálamo-hipófise, 544, 545

Sistema arterial, 367–371

Sistema auditivo, 287

Sistema capilar glomerular, 377

Sistema cardiovascular, 365
 artérias do, 367–371
 capilares do, 371–374
 conceitos essenciais do, 384–385
 coração no, 365–367
 mapeamento de conceitos do, 384
 veias do, 374–377

Sistema complementar, 315–318

Sistema de transferase UDP-glicurônica, 529

Sistema digestório, 445
boca do, 445–453
conceitos essenciais do, 473–474
conceitos essenciais do, 501–502
esôfago do, 457–460
estômago do, 461–472
histologia do, 453–455
inervação do, 456, 457
intestino delgado do, 475-492. *See also* Intestino delgado
intestino grosso do, 492-500. *See also* Intestino grosso
mapeamento dos conceitos do, 472
mapeamento dos conceitos do, 500
microvasculatura (microcirculação) do, 455–457
organização do, 453–457
parte alta do, 445–474
parte baixa do, 475–502

Sistema endócrino, 555–586
conceitos essenciais do, 584–586
glândula tireoide do, 555–561
glândulas adrenais do, 567–577
glândulas paratireoides do, 561–564
mapeamento dos conceitos do, 584
pâncreas endócrino do, 577–583

Sistema genital feminino, 633
anomalias no, 634–635
cérvice uterina e vagina do, 651–653
conceitos essenciais do, 656–658
desenvolvimento do, 633–634
diagnóstico citopatológico do, 653, 654

genitália externa do, 653, 655
mapeamento dos conceitos do, 656
meiose no, 595–598
ovários e ciclo ovariano no, 635–644
tubas uterinas no, 644, 646
uretra e glândulas parauretrais do, 655
útero do, 647–650

Sistema genital masculino, 587
anomalias no, 619–620
desenvolvimento do, 618–619
epidídimo do, 622–623
glândula próstata do, 625–628
glândulas bulbouretrais do, 629
pênis do, 630
regulação hormonal no, 607–612
testículos e espermatogênese no, 587–607
vesículas seminais do, 624, 625

Sistema linfático imune, 303–338
apoptose no, 105
conceitos essenciais do, 335–337
e alergias, 315–318
e síndrome da imunodeficiência adquirida, 313–315
imunidade e, 304-318. *See also* Resposta imunológica
mapeamento dos conceitos do, 335
organização do, 303–304
órgãos linfoides do, 318–333

Sistema nervoso
agrupamentos de neurônios e axônios do, 230–231
autonômo, 253–254
células microgliais, 244–245

central, 227–249
conceitos essenciais do, 257–258
desenvolvimento do, 227–229
diferenciação do, 227–229
distúrbios desmielinizantes do, 241–242
epêndima, 245, 246
gânglio sensorial, 253
líquido cerebrospinal, 247–248
mapeamento dos conceitos do, 256
mielina, 235–241
neurônios e células gliais, 229-230, 234–239
organização do, 227
periférico, 249–253
plexo coroide ou corioide, 245-249, 252
sinapses e transporte axonal no, 231–234
sinapses, 231–234
tecidos e componentes do, 227–258

Sistema nervoso entérico, 497–498

Sistema nervoso periférico, 250, 252–253

Sistema neuroendócrino, 533–554
adeno-hipófise do, 535–544
glândula pineal do, 548–553
hipófise do, 533–535
mapeamento dos conceitos do, 552
neuro-hipófise do, 544–548
resumo dos conceitos essenciais do, 553–554

Sistema neuroendócrino difuso (DNES), 469–471

Sistema porta arterial e venoso, 417

Sistema porta insuloacinar, 510, 512, 577

Sistema porta, tipos, 377

Sistema porta-hipofisário, 377

Sistema porta-venoso, 417

Sistema renina-angiotensina-aldosterona, 437, 438–439

Sistema respiratório, 387
árvore intrapulmonar brônquica do, 392–402
cavidades nasais e seios paranasais, 387–388
conceitos essenciais do, 412–413
epitélio olfatório, 389
laringe, 389–391
mapeamento dos conceitos do, 411
nasofaringe, 388–389
tecido pulmonar e função no, 402–409
tecidos condutores da
tecidos pelurais do, 409–411
traqueia, 391–392

Sistema tegumentar, 339
apêndices (fâneros ou anexos) do, 354-357, 360–361
derme do, 351–354
epiderme do, 339–351
funções do, 339
glândulas do, 356–359
hipoderme (tela subcutânea) do, 354
mapeamento dos conceitos do, 361
organização dos tecidos do, e tipos, 339, 340
receptores sensoriais do, 352, 354–355
resumo dos conceitos essenciais do, 362–363
suprimento sanguíneo e linfático do, 351, 352–353

Sistema tubulovesicular, 431, 433, 465

Sistema urinário, 415
mapeamento dos conceitos do, 442
resumo dos conceitos essenciais do, 442–444
tecido renal e estruturas do, 415–435
vias urinárias, anatomia das, 435–436

Sistema vascular acinar, 510, 578

Sistema(s) ósseos de Havers (ósteons), 134

Sítio, célula-tronco, 216

Somatostatina, 90, 581

Somatotrofina, 537–539

Somatótrofos, 537–539

Sonic Hedgehog, 89

Sorafenib, 382

Submucosa, do sistema digestório, 454, 471-472, 475
glândulas tubuloacinosas da, 459
plexos venosos da, 457

Substância cinzenta, 232, 234

Substâncias vasoativas, 378–379

Sucção, durante a lactação, 678–679

Suco gástrico, características protetoras do, 485

Sulfato de condroitina, 137

Sulfato de queratan, 137

Sunitinibe, 382

Superfícies articulares, 134
revestimento das, 130

Superóxido, 245

Superóxido dismutase, 242

Supressão do tumor, 101

Surdez, e equilíbrio, 297–298

Surfactante pulmonar, 405–406

T

Talina, 10

Tanicitos, 245, 246

Taxol, 28, 29

Tecido adiposo, 111, 113, 124–128
- classes de, 124–125
- nos cortes histológicos, 127
- regulação de, e obesidade, 128

Tecido conjuntivo
- cartilagem como, 128–132
- classificação do, 111–114
- componentes celulares do, 114
- especializado, 111, 113
- macrófagos no, 119–120
- mastócitos no, 120–121
- matriz extracelular no, 122–124
- osso como, 132–146
- plasmócitos no, 121–122
- síntese de colágeno no, 114–116
- síntese de elastina no, 116–118
- tecido adiposo como, 124–128

Tecido conjuntivo adulto, 111, 112

Tecido conjuntivo areolar. *See* Tecido conjuntivo frouxo.

Tecido conjuntivo denso, 111, 112

Tecido conjuntivo elástico, 111, 113

Tecido conjuntivo embrionário, 111, 112, 123, 665

Tecido conjuntivo especial, 111, 113

Tecido conjuntivo frouxo, 111, 112

Tecido conjuntivo reticular, 111, 113

Tecido de granulação, 341–342

Tecido erétil, 630

Tecido linfoide, 303-304, 494
 mucosa associada, 389

Tecido linfoide associado ao intestino (GALT), 303–304

Tecido linfoide associado aos brônquios (BALT), 303–304

Tecido muscular, 203–226
 cardíaco, 218–223
 conceitos essenciais do, 225–226
 esquelético, 203–218., 222, 223–224 *See also* Músculo esquelético liso,

Tecido pulmonar, e função, 402-411. *See also* Vias aé reas.

Tecidos inibidores da metaloproteinase (TIMPs), 123–124

Técnicas de cultura celular, 101

Tectinas, 28

Tectorinas, 289, 295-296, 297–298

Teia terminal, 7, 481–482

Telófase, 50

Telomerase, 50-51, 101

Telômero(s), 50, 51
 disfuncional, e doenças resultantes, 51

Tênias do colo, 494

Teratoma, 100

Terminal(is) sináptico(s), 229, 230, 231, 233

Termogênese
na gordura marrom, 127–128
papel mitocondrial na, 82–84

Termorreceptores, 352, 353

Termorregulação, 351–353

Testículo(s), 587–589
desenvolvimento do, 618–619
proteínas secretadas pelo, 609
reabsorção líquida no, 621
regulação hormonal do, 605–612
transporte de esperma a partir do, 620–624

Testículos não descendentes, 604

Testosterona, 591, 606
conversão da, para estradiol, 639
síntese da, 541, 609

Tetraspaninas, 13, 16, 661

Tiazidas, 441–442

Timidina tritiada e análise do ciclo celular, 46
na localização do ácido nucleico, 44

Timo, 303-304, 322–328
barreira hematotímica do, 324, 327
conteúdo celular do estroma do, 323, 324
desenvolvimento do, 322–324
do feto, 322–323
estrutura do, 324–328
maturação da célula T no, 306, 309–310
organização histológica do, 325, 326
significado clínico de, 323, 324

Timócitos, 322, 323

Timosina, 24

Tipo de receptor de ativina, 1A, 164

Tipo do distúrbio de Charcot-Marie-Tooth
 2B1, 36

Tireoglobulina, 555, 556, 558
 síntese da, 557

Tireoide endócrina, 556-558, 560

Tireoide peroxidase, 556, 558, 560

Tiroxina, 555–558
 significado clínico de, 559

Titina, 208

Tolerância, aos autoantígenos, 306, 307

TOM (translocase da membrana mitocondrial externa), 81

Tonofibrilas, 344

Tonofilamentos, 14-15, 16, 34, 36
 na epiderme, 340

Tonsilas linguais, 447

Toxina botulínica, efeitos da, 211–212

Toxina tetânica, transporte axonal da, 234

TRAF6, 143–144

Transcrição genética, via AMPc, 95

Transcriptase reversa, 107, 315

Transcriptase reversa telomerase (TERT), 50, 101

Transdução mecanoelétrica (MET)

canais iônicos, 295

Transducina, 276

Transferrina, 198–199

Transformação celular, 107

Transmissão sináptica, 231–233

Transplante da medula óssea, 312

Transportador aniônico de órgãos multiespecíficos (MOAT), 524, 526

Transportador de proteínas ABC, 401–402

Transportador do ácido biliar (BAT), 524, 526

Transportadores ligados à membrana, 80

Transporte(s), 70
classificação do, 71–72
domínios lipídicos do, 72

Transporte anterógrado, 30

Transporte axonal, 29-30, 232–234
significado clínico de, 233–234

Transporte axonemal, 29

Transporte de carga, 601

Transporte intracelular, microtúbulos e citoesqueleto, 28–29

Transporte intraciliar, 29–30

Transporte intraflagelar, 6, 29

Transporte no interior da peça de acoplamento cabeça-cauda (futuro colo), 29, 598, 601

Transporte retrógrado, 30

Traqueia, 391-392, 393

Trato uveal, relevância clínica do, 264

Tratos nervosos, 231

Treonina quinases, 93

Tríade porta, 514, 515, 516–517

Tri-iodotironina, 555–558
 significado clínico de, 559

Tripsina, 513

Tripsinogênio, 482, 513

Trocador iônico do íon sódio/íon cálcio, 221, 223

Trofoblasto, 661
 diferenciação do, 663

Trombina, 169

Trombocitopenia, 105, 177–178

Trombopoetina, 185, 196

Trombose, na aterosclerose, 379, 380

Tromboxanos, 92

Tropocolágeno, 452

Tropoelastina, 117

Tropomiosina, 206–208

Troponina(s), 206–208
 cardíaca específica, 223

Tuba auditiva, 285–286

Tuba uterina (trompa de Eustáquio), 285–286

Tubas uterinas, 644, 646

Tubas uterinas (trompas de Falópio), 644, 646

±-Tubulina, 25, 26

^{2}-Tubulina, 25, 26

Túbulo A, 27

Túbulo B, 27

Túbulo contorcido distal, 419-420, 433–434
 histologia do, 431, 432

Túbulo contorcido proximal, 419-420, 430-431, 433
 transporte solúvel e reabsorção de água no, 429

Túbulo renal, 419–420

Túbulo(s) coletor(es), 419-420, 434–435

Túbulo(s) urinífero(s), 419-420, 562–563

Túbulos retos, 620

Túbulos seminíferos, 587-588, 589
 associações celulares ao longo, 610–611
 arranjo celular nos, 607

Túbulos T, 204–205
 das células do músculo cardíaco, 219
 sinal de despolarização nos, 210

Tumor da glândula parótida, 506, 508

Tumor da glândula salivar, benigno, 508

Tumor de Wilms, causas genéticas do, 49

Tumor testicular, 604

Tumores colorretais, 498–500

Tumores da célula plasmática, 322

Túnica muscular, do sistema digestório, 454-455, 471-472, 475, 477

U

Ubiquinação, 244

Ubiquitina, 97, 500

Úlcera péptica, crônica, 467

Úlceras gástricas, 456-457, 466–469

Úlceras pépticas ácidas, 469

Unha(s), 360–361

Unhas das mãos, 360–361

Unhas dos pés, 360–361

Unidade fetoplacentária, 673–674

Unidade formadora da colônia granulócito-macrófago (GM-CSF), 186-187, 189-190, 193–195

Unidade(s) motora(s), 210-211, 252

Unidades formadoras da colônia (UFCs ou CFUs), 182, 185

Ureter, 435–436

Uretra, 436, 629
- desenvolvimento da, nos homens e nas mulheres, 628
- feminina, 436, 629, 655
- masculina, 436, 629

Uretra feminina, 436, 629, 655
- desenvolvimento da, 628

Uretra masculina, 436, 629
- desenvolvimento da, 628

Uretra membranosa, 629

Uretra peniana, 629

Uretra prostática, 626, 629

Urobilinogênio, 527, 528

Uroepitélio, 3, 4

Urotélio, 435, 436

Urticária, 120, 352

Útero, 59, 647–650

Utrículo, 292

Utrículo, do órgão vestibular, 289–291

Úvea, 262, 264–268

Úvula, 446

V

Vagina, 651, 652–653

Valor C, 45

Válvulas de Kerkring, 475

Variações da pressão sanguínea, 365

Varicocele, 604

Varizes esofágicas, 457, 459

Vasa recta, glomerular, 377, 417-418, 420
 funções da, 440

Vasculatura (vascularização) hepática, 515, 516

Vasculite, 353

Vasculogênese, no embrião, 381–382

Vaso(s) linfático(s), 318, 319, 376–377

Vasoconstrição, 575

Vasoconstritores, 378

Vasodilatação, 575

Vasodilatação, óxido nítrico na, 91

Vasopressina, 437

Vasos distribuidores, 369–370

Veia(s), 374–376
 estrutura da, 374

Veia porta, 515

Veia umbilical, 665, 666, 668

Vênula central, do lóbulo hepático, 515

Vênulas, 374–375

Vênulas coletoras, 374–375

Vênulas endoteliais altas, 319, 320, 374

Vênulas musculares, 374–375

Vesícula, 530
 histologia da, 529

Vesícula(s) seminal(is), 624, 625

Vesículas de transporte, 70-71, 73, 75–76

Vesículas fagocíticas, 119, 120

Vesículas revestidas de clatrina, 73, 75-76, 80

Vesículas revestidas de COP, 73, 75–76

Vetores de vacina para célula M de mucosa, 488

Via álcool desidrogenase, 521–522

Via da ciclo-oxigenase, 121

Via da fosfólise C-Ca2+, 96

Via de apoptose, 105–106

Via de lipoxigenase, 121

Via de sinalização Notch, 356, 382, 383

Via de ubiquitina-26S proteassoma, 105-106

Via endocítica, 72–73
 absorção de colesterol na, 74

Via endossomal-lisossomal, 105–106

Via ERK-MAP-quinase, 97–98

Via excretora biliar, 515

Via lisossomal, 72-73, 76–77

Via paracelular, 13, 15, 566–567

Via progenitora do osteoclasto, 140–142

Via receptora TIE, 382

Via(s) sinalizadora(s)
 calmodulina Ca2+, 96–97
 AMPc, 95
 GMPc, 95

Via sinalizadora da calmodulina de Ca2+, 96-97, 224, 561

Via sinalizadora da fosfolipase C-Ca2+, 96

Via sinalizadora da quinase MAP, 96, 97–98

Via sinalizadora *hedgehog*, 6

Via sinalizadora JAK-STAT, 98-99, 187

Via sinalizadora RANK-RANKL, 145

Via sinalizadora Wnt, 500
 na diferenciação epidérmica, 356

Via transcelular, 13, 15

Vias periféricas, 396–397

Vilina, 25, 482

Vilosidade coriônica (vilo coriônico)
 estrutura da, 668–669
 fina, 670
 formação da, na placentação, 664–665

Vilosidade(s)
 células epiteliais da, 480
 comparação da, 479, 480

coriônica
estrutura da, 668–669
fina, 670
formação da, na placentação, 664–665
intestinal, 475, 476-477, 480-481, 492

Vimblastina, 27-28, 29

Vimentina, 34

Vincristina, 27-28, 29

Vinculina, 10

Vírus da raiva, transporte axonal do, 233–234

Vírus do herpes, 107

Vírus do sarcoma de Rous, 107

Vitamina D, 561
forma ativa da, 146
hormônio paratireoide e produção de, 562–563
metabolismo da, e absorção de cálcio, 566–567
principal função da, 566–567

Vitamina D3, 90

Z

Zigoto, 661, 663

Zimogênios, 123–124

Zona pelúcida, 638
 durante a fertilização, 661
 glicoproteínas da, 661

Zonas de transformação, canal do ânus-anal epitelial, 496
 endocérvice-ectocérvice, 652
 esôfago-cárdia, 460

Zônulas aderentes, 14, 16, 21

Instruções para acesso on-line

Obrigado por adquirir um e-book da Elsevier. Ao comprar este livro você adquiriu também, gratuitamente, o código de acesso que é único, secreto e exclusivo para o dono deste e-book.

Este código lhe dará acesso a um fantástico acervo na internet com diversos recursos que complementam o seu estudo e o seu livro. Para obter seu código de acesso, basta enviar um e-mail para pin@elsevier.com.br, informando:

- o seu nome,
- o ISBN deste livro. Número de 13 digitos que você encontrará na página de créditos deste livro, começando com "978",
- o nome da loja em que adquiriu este e-book e
- o número do seu pedido.

Pronto! Você receberá um código de acesso no mesmo e-mail em que encaminhou os seus dados, com todas as informações sobre como ativá-lo imediatamente.

Envie seu email agora!

Observação importante:

A compra deste livro inclui o acesso a materiais complementares on-line para uso exclusivo do comprador. Essa licença e esse acesso funcionam apenas para um usuário por código de acesso. O compartilhamento de senhas é rigorosamente proibido e qualquer tentativa dessa natureza invalidará a senha. O acesso não pode ser compartilhado, revendido ou divulgado.

Os detalhes completos e os termos de uso estão disponíveis no momento do registro, e o acesso estará sujeito à aceitação dos termos de uso.